

TRABAJO FIN DE GRADO



REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MELANOMA EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS EN PACIENTES CON MELANOMA Y EN POBLACIÓN SANA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud



EN VALENCIA A MAYO DE 2021

Autor:

Dña. Ángela de la Cruz Campos

Director:

D. Eduardo Nagore Enguídanos

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5.1 Diseño	10
5.2 Criterios de inclusión y exclusión	10
3.1 Fuentes documentales	11
5.3 Recopilación de datos y selección de los estudios	11
5.4 Extracción de datos	12
5.5 Evaluación de la calidad de los estudios	15
6. RESULTADOS	19
6.1 Selección de artículos	19
6.2 Características de los estudios.....	20
6.2.1 Edad y sexo.....	20
6.2.2 Antecedentes de lesiones de cáncer de piel y otros indicadores de daño actínico (quemaduras)	20
6.2.3 Historia familiar.....	25
6.2.4 Color de pelo	27
6.2.5 Fototipo de piel cutáneo	29
6.2.6 Nevus.....	31
7. DISCUSIÓN	40
8. CONCLUSIONES	44
9. BIBLIOGRAFÍA	45

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El melanoma es uno de los cánceres más agresivos en todo el mundo y su incidencia no ha dejado de aumentar. La falta de actualizaciones sobre la prevalencia de sus factores de riesgo dificulta la creación de planes de prevención y diagnóstico precoz focalizados en pacientes con melanoma y población sana.

MÉTODOS: Realizamos una revisión sistemática donde se incluyeron 37 artículos científicos en los que se evaluaban: antecedentes personales de daño actínico, otras lesiones de cáncer de piel, antecedentes familiares de melanoma, fototipo I-II, color de pelo rubio/pelirrojo y número de nevus, desde 1991 hasta la actualidad.

RESULTADOS: En el modelo 1, entre el 15,5-95,2% era población con riesgo en los casos y entre 9,3%-74,1% en los controles; sin riesgo entre 4,8%-27% en casos y 25,9-62,6% en controles. En el modelo 2, varía entre 15,51-61% en casos y 9,3-51,9% en controles para pacientes y en gente sana entre el 35,9-84,5% en casos y 48-90,7% en controles. La población de riesgo del modelo 3, osciló entre 28-74% en casos y entre el 19-76% en los controles; sin riesgo entre el 25,8-71,7% de los casos y entre el 23,5% y el 81,3% de los controles.

CONCLUSIONES: Las poblaciones con tendencia al desarrollo de melanoma siguen siendo aquellas con rasgos fenotípicos típicos. Sin embargo, se prevee que la incidencia disminuya aunque no la mortalidad, por lo que es necesario crear planes de prevención primaria para toda la población.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, prevalencia, factores de riesgo, epidemiología, dermatología, revisión sistemática.

2. ABSTRACT

BRACKGROUND: Melanoma is one of the most aggressive cancers worldwide and its incidence has continued to increase. The lack of updates on the prevalence of its risk factors hinders the creation of prevention and early diagnosis plans focused on melanoma patients and healthy population.

METHODS: We did a systematic review including 37 scientific articles evaluating: personal history of actinic damage, other skin cancer lesions, family history of melanoma, phototype I-II, blond/red hair color, and number of nevi, from 1991 to the present..

RESULTS: In model 1, between 15.5-95.2% was population at risk in cases and between 9.3%-74.1% in controls; without risk between 4.8%-27% in cases and 25.9-62.6% in controls. In model 2, it varied between 15.51-61% in cases and 9.3-51.9% in controls for patients and in healthy people between 35.9-84.5% in cases and 48-90.7% in controls. The population at risk in model 3, ranged between 28-74% in cases and between 19-76% in controls; without risk between 25.8-71.7% of cases and between 23.5% and 81.3% of controls.

CONCLUSION: Populations with a tendency to develop melanoma continue to be those with typical phenotypic features. However, the incidence is expected to decrease but not mortality, so it is necessary to create primary prevention plans for the whole population.

KEYWORDS: Melanoma, prevalence, risk factors, epidemiology, dermatology, systemic revision.

3. INTRODUCCIÓN

El melanoma es una neoplasia originada de los melanocitos, que afecta con mayor frecuencia a la piel (95%). La principal función de estos es la síntesis de melanina, cuyo cometido primordial es proteger el ADN contra los efectos de la radiación ultravioleta (UV), y es por tanto el melanoma localizable en cualquier lugar donde éstos existan, como la orofaringe, el esófago, el tubo digestivo, la mucosa genitourinaria, las meninges y la úvea ocular.

El melanoma es uno de los tumores más agresivos del ser humano por su gran capacidad de generar metástasis, y su crecimiento se realiza en dos fases, una en sentido horizontal (fase radial), en la que la proliferación de las células tiene lugar en la capa basal de la epidermis, y otra en sentido vertical, en la que las células tumorales infiltran la dermis. Una vez tiene lugar esta invasión de la dermis, el melanoma tiene el potencial de extenderse a distancia y, eventualmente, producir la muerte. Es por ello que su diagnóstico en las fases precoces evita la evolución a enfermedad avanzada y, por lo tanto, reduce la mortalidad específica (1).

A pesar de que representa únicamente entre el 2-4% de los cánceres de piel, la incidencia de melanoma no ha dejado de aumentar en los últimos 50 años, de forma que según la sociedad Americana contra el cáncer, durante el 2021 serán diagnosticadas alrededor de 106110 nuevos casos de melanoma y serán 7180 personas las que morirán a causa de esta enfermedad en Estados Unidos (2).

A nivel mundial aquellas cifras más altas son, con mucha diferencia, las encontradas en países con predominio de raza blanca y con una fuerte irradiación solar(**Figura 1**), como Australia (36.6/100000 hab) y Nueva Zelanda (31.6/100000 hab) y en Europa, países como Dinamarca (29.7/100000 hab), los Países Bajos (27/100000 hab) o Noruega (26/100000 hab), mientras que en el sur de Europa tiende a disminuir, así como en poblaciones asiáticas, latinoamericanas o afroamericanas.

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, melanoma of skin, both sexes, all ages

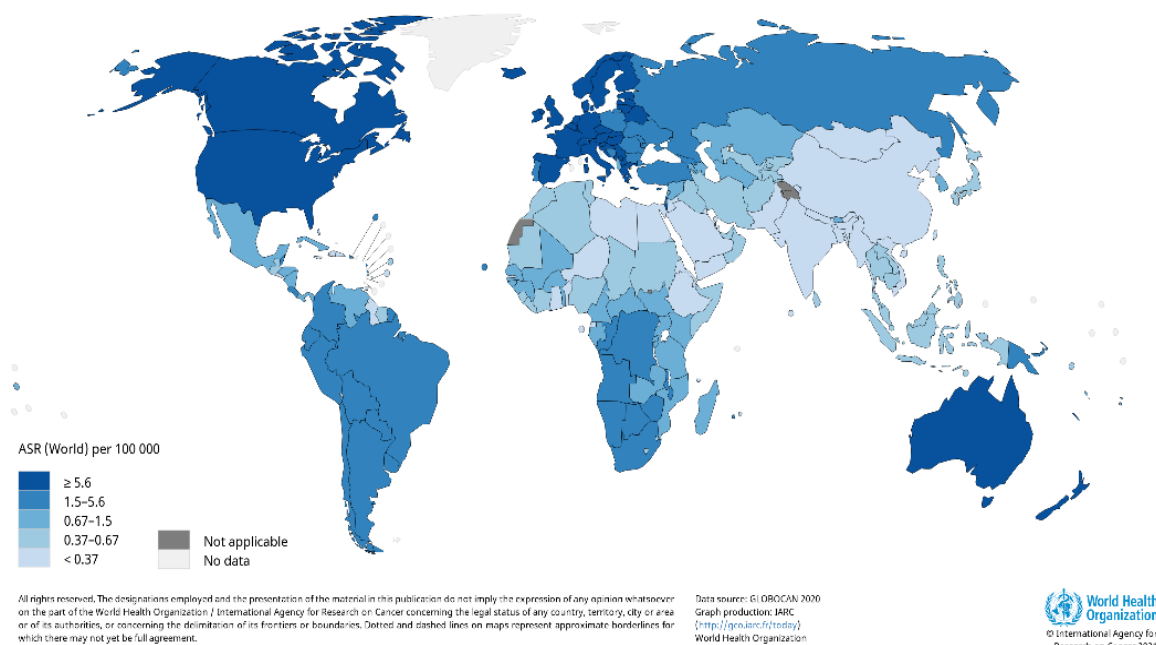


FIGURA 1: INCIDENCIA DE MELANOMA CUTÁNEO EN HOMBRES Y MUJERES AJUSTADOS POR EDAD Y SEXO EN 2020, INCIDENCIA EXPRESADA COMO NÚMERO DE CASOS POR CADA 100000 HABITANTES/DÍA. DATA SOURCE: GLOBOCAN 2020 GRAPH PRODUCTION: IARC ([HTTP://GCO.IARC.FR/TODAY](http://gco.iarc.fr/today)) WORLD HEALTH ORGANIZATION

Estas observaciones nos confirman una clara relación entre el tipo de piel predominante en los habitantes de un país y la latitud geográfica, con el riesgo de padecer melanoma. Es por tanto que la mayor incidencia en países como Australia no es casualidad, pues se ha estudiado que el daño actínico ha sufrido grandes cambios desde que el hombre migró hacia diferentes áreas geográficas, como hacia aquella más soleadas, donde los fototipos claros de piel y la mayor exposición a rayos UV determinan un incremento del riesgo (3).

La mortalidad del melanoma(Figura 2) va a la par que la incidencia y la prevalencia; sin embargo, la variación en todo el mundo es menor y varía entre 0,1-0,4/100000 por habitantes/año (4) y la previsión es que tienda a estabilizarse hasta 2030 (5) gracias a la programas de prevención y al diagnóstico precoz.

Sin embargo, aunque la reducción en la exposición solar parecería la forma más coherente para prevenir el melanoma, hay otros muchos factores de riesgo que se deben tener en cuenta para su estudio y prevención. En la literatura se encuentran una gran cantidad de trabajos en los que se ha tratado de identificar y clasificar estos factores en exógenos y endógenos o modificables y no modificables, respectivamente.

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, melanoma of skin, both sexes, all ages

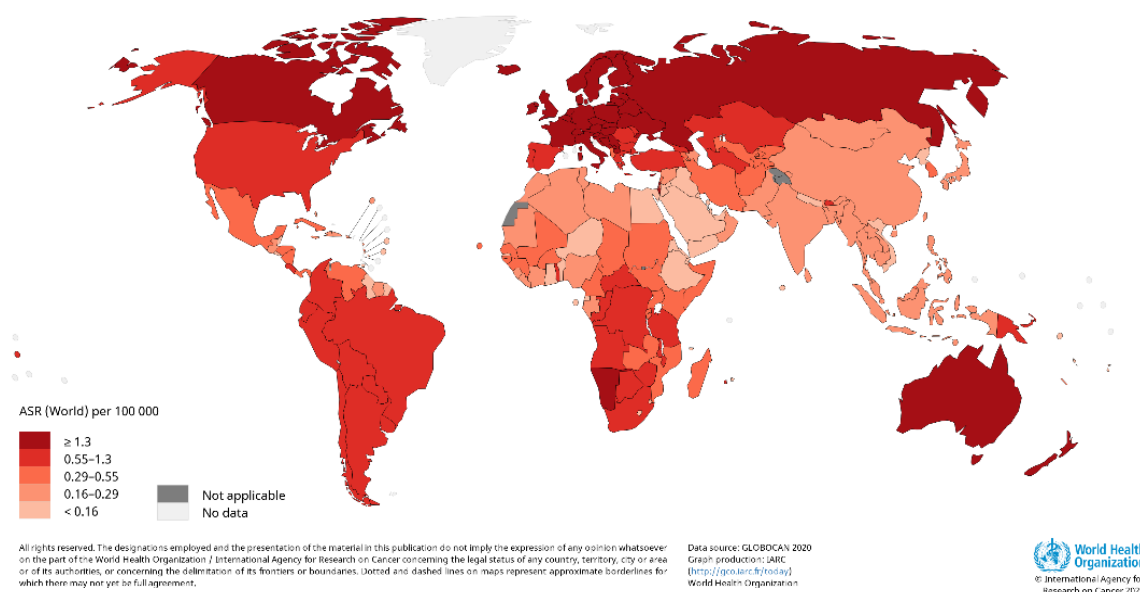


FIGURA 2: MORTALIDAD DE MELANOMA CUTÁNEO AJUSTADO POR EDAD Y SEXO EN 2020 PARA AMBOS SEXOS Y TODAS LAS EDADES. DATA SOURCE: GLOBOCAN 2020 GRAPH PRODUCTION: IARC ([HTTP://GCO.IARC.FR/TODAY](http://gco.iarc.fr/today)) WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Entre los factores exógenos o ambientales, el principal es la exposición excesiva a la radiación UV, asociado al desarrollo de melanoma hasta en un 60-70% de los casos (6). La lesiones de la piel pueden ser consideradas como indicadores de exposición solar aguda o crónica y generan un daño en la piel irreversible que se acumula con el tiempo (7) y que propicia la aparición de lesiones premalignas, que son el primer paso en el desarrollo de cáncer de piel.

Es por ello, que cuando se considera el melanoma cutáneo de forma conjunta, el principal factor exógeno es haber padecido quemaduras solares graves (con ampollas), sobre todo en la infancia y la adolescencia (8), incrementando hasta dos veces el riesgo de enfermedad (9). Además, una gran cantidad de exposición solar acumulada a lo largo de la vida aumenta el riesgo de desarrollar un melanoma de tipo lentigo maligno, que representa un 15-20% de los melanomas cutáneos.

Otros factores exógenos como el nivel socioeconómico, el estilo de vida o la dieta también se encuentran implicados en el desarrollo y evolución del melanoma. Existe la evidencia de que las poblaciones socioeconómicas más altas tienen mayor tendencia a desarrollar un melanoma, siendo aquellas más bajas las que presentan peor pronóstico (10) y que la adecuación de la dieta, especialmente el uso de la dieta mediterránea, en pacientes ya

diagnosticados de melanoma avanzado, podría jugar un papel importante en la adhesión del tratamiento y en una mejor evolución del mismo a largo plazo (11).

Los factores endógenos o constitucionales incluyen unos rasgos fenotípicos, determinados genéticamente, relacionados, por un lado, con una pigmentación cutánea baja que aumenta la sensibilidad al daño producido por la radiación UV, como es el fototipo bajo (I-II) o el color del pelo (rubio o pelirrojo), y por otro, con una capacidad innata para la proliferación melanocítica, expresado en la presencia de un número elevado de nevus melanocíticos.

Los nevus melanocíticos adquiridos son unos tumores benignos pigmentados de la piel consecuencia de una proliferación autolimitada de melanocitos y se pueden diferenciar entre los comunes y los atípicos. Su número elevado es otro de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel de tipo melanoma. Para los nevus comunes, una cifra por encima de los cien incrementa el riesgo hasta siete veces en comparación con aquellos que no presentan apenas nevus (entre 0 y 15). En el caso de los atípicos, cuya presencia está más estrechamente relacionada con el melanoma, el número se reduce a cinco para suponer un incremento del riesgo de seis veces mayor en comparación con la población que no presenta ninguno (12).

La predisposición genética también se expresa como un riesgo aumentado determinado por la presencia de algún familiar con melanoma (13). El melanoma hereditario supone entre el 5-12% de todos los melanomas (14) y es el gen mayormente implicado el *CDKN2A*, en el que mutaciones de cambio de función se encuentran entre un 15 y un 40% de los melanomas familiares, con un patrón de herencia dominante con una alta penetrancia (15).

Un pequeño porcentaje del resto de melanomas familiares están asociados a la herencia de otros genes de alta penetrancia como *CDK4*, *TERT*, *POT1*, *TERF2IP*, *ACD*, *BAP1*, de penetrancia intermedia como *MITF* (16) o de ciertos polimorfismos genéticos como los encontrados en *MC1R*, que alteran la función de la proteína que sintetiza y que, como consecuencia, tienen una pigmentación menos eficiente para la protección frente a la radiación ultravioleta, lo que supone una mayor sensibilidad a su exposición.

Dado que las mutaciones somáticas en los melanocitos son acumulativas en el tiempo, la edad otro factor implicado no sólo en la aparición de melanoma sino también en su

pronóstico, observándose en múltiples estudios el aumento de la mortalidad en aquellos pacientes con una edad avanzada.

La mediana de diagnóstico de melanoma son los 54 años y por lo general, la incidencia del mismo con respecto a la edad, el sexo y la localización se mantienen constantes en el tiempo, observándose un predominio del sexo femenino en edades precoces o medianas de la vida, y de los hombres en edades avanzadas(17).

De igual manera, también existe un mayor riesgo de desarrollar un melanoma si ya se ha padecido un melanoma previo u otro tipo de cáncer cutáneo (18). En ambos casos, como una posible expresión de la coincidencia en la persona de otros factores de riesgo (exposición UV y características fenotípicas/genéticas), representando entre el 7-15% del melanoma cutáneo.

Esta identificación de los factores de riesgo (**Tabla 1**) ha permitido desarrollar estrategias de prevención dirigidas a concienciar a la población del peligro de una exposición solar inadecuada como medida fundamental de prevención primaria (19), siendo junto al estilo de vida y los factores genéticos los que más contribuyen al desarrollo de este tumor.

TABLA 1: FACTORES DE RIESGO DE MELANOMA.

No modificables	Modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Genética • Edad • Sexo • Pigmentación • Antecedentes familiares de melanoma • Antecedentes personales de melanoma • Número de nevus • Nivel socioeconómico 	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a rayos UV • Fármacos • Dieta • Estilo de vida

NOTA: MODIFICADO DE LA SIGUIENTE FUENTE: EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF MELANOMA. SURGICAL CLINICS OF NORTH AMERICA. (20)

Además, se ha hecho hincapié en los signos de alarma para identificar las lesiones cutáneas sospechosas y en el riesgo mayor asociado a la piel más sensible al sol y con múltiples nevus (21). Para estos últimos se han constituido unidades de lesiones pigmentadas donde los nevus se monitorizan dermatoscópica y digitalmente para detectar cambios precoces. Sin embargo, la impresión clínica es que existe un cierto porcentaje indeterminado de melanomas que se presentan en pacientes que no tienen estas características de riesgo. Estos pacientes, debido a la propia estrategia de las campañas de prevención en la que se ha enfatizado la importancia de los factores de riesgo, han podido tener una falsa sensación de seguridad y la creencia de estar exentas de la posibilidad de desarrollar un melanoma, lo que les ha podido predisponer a no dar importancia a lesiones con características sospechosas.

El objetivo principal de nuestro trabajo es el de conocer la prevalencia de los factores de riesgo tanto en pacientes con melanoma como en la población general en diferentes áreas geográficas, con el propósito de estimar qué cantidad de pacientes con melanoma no están incluidos en las medidas generales de prevención e identificar qué porción de la sociedad puede tener un falso convencimiento de que no desarrollaran la enfermedad al no pertenecer a los grupos de riesgo.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Hipótesis

Existe una proporción de pacientes con melanoma que lo han desarrollado sin tener características de riesgo y conocer su magnitud permitirá establecer estrategias más adecuadas de prevención.

Objetivo

- 1.- Estimar la prevalencia de cada uno de los principales factores de riesgo de melanoma en pacientes y en población general en distintas áreas geográficas.
- 2.-Estimar la proporción de pacientes que desarrollan un melanoma y que no tienen los principales factores de riesgo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO

Se realizó una revisión sistemática de artículos donde se evaluaron los factores de riesgo de melanoma dentro de las variables a estudiar en relación con la exposición de otros factores, además de metaanálisis y otras revisiones sistemáticas desde 1991 hasta la actualidad, para determinar la proporción de factores de riesgo en toda la población, tanto pacientes como población en general.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión principales, establecidos para la elección de todos los artículos pertinentes, tienen en cuenta los estudios originales e independientes que ofrecen la información requerida para el cálculo de las estadísticas. Además, era fundamental que las poblaciones estudiadas poseyeran al menos dos de los principales factores de riesgo de melanoma que queríamos estudiar. No hubo ninguna limitación en cuanto a los idiomas de los artículos revisados.

De igual forma se excluyeron los estudios realizados exclusivamente en un período de edad concreto, como los realizados a sujetos jóvenes, menores de 15 años, ya que estos tipos de melanoma son escasos y poco frecuentes, suelen presentarse por patologías previas como nevus gigantes y con otras comorbilidades diferentes y tienen factores de riesgo completamente distintos, principalmente genéticos.

Inclusión

- Al menos dos factores de riesgo de melanoma elegidos
- Estudios casos y controles
- Entre 15 y 90 años
- Intervalo de publicación entre 1991 y la actualidad (2021)

Exclusión

- Estudio de cohortes prospectivo, casos y controles ajustados por pares
- Artículos en los cuales no figuren número absoluto y porcentaje de los factores de riesgo evaluados

- Estudios de los que no se disponga del texto completo
- Variables semicuantitativas

3.1 FUENTES DOCUMENTALES

Las fuentes informativas consultadas fueron las bases de:

- Pubmed
- Google académico
- Elsevier

En Pubmed se utilizaron palabras clave bajo la terminología “Mesh”, utilizados por la *National Library of Medicine*, usando en la búsqueda las palabras “Melanoma”, “Risk factors”, “case-control study” y “AND” como conjunción, delimitando la búsqueda al intervalo de tiempo específico de entre 1991-2021 (último artículo fechado a mayo de 2012). En Elsevier y Google académico se usó lenguaje libre: “Factores de riesgo de melanoma”, “Prevención primaria”, “Prevalencia”, “Incidencia”, también delimitando el tiempo de publicación de los artículos.

5.3 RECOPIACIÓN DE DATOS Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se elaboraron tablas para recoger la información necesaria de cada uno de los estudios escogidos en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, de manera que se obtuvieran datos tales como: antecedentes de lesiones de cáncer de piel, otros indicadores de daño actínico (siendo estos representados principalmente por quemaduras), historia familiar de melanoma, color de pelo, fototipo cutáneo y número de nevus, además de una pequeña descripción del estudio, diferenciando el tipo, procedencia de la base de datos, número de participantes y edad media o mediana de los mismos.

Aquellos artículos que se encontraban duplicados en diferentes fuentes de búsqueda se identificaron y se descartaron, al igual que aquellos que no presentaban el diseño de casos y controles previamente escogido ni presentaba la homogeneidad que se buscaba en cuanto a la cuantificación de las variables a estudiar.

5.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, todos los estudios identificados como potencialmente elegibles fueron evaluados para confirmar si cumplían los criterios de inclusión para la revisión. Se seleccionaron aquellos en los que al menos dos de las variables a estudiar se determinasen de manera cuantitativa para cada factor. Además de los datos del autor, año de publicación, características de la población de estudio (edad, origen, pacientes/población general) se obtuvo la información proporcionada por las variables resultado, que fueron las siguientes:

- Antecedentes de lesiones de cáncer de piel: entendido como la presencia personal de otros cánceres cutáneos de tipo no melanoma, principalmente carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular, o antecedentes de escisión de otras lesiones pigmentadas.
- Otros indicadores de daño actínico: principalmente quemaduras solares, queratosis actínica y lentigo solar. Las quemaduras solares fueron consideradas como episodios de eritema intenso, generalmente con ampollas, prurito y cierto dolor durante al menos un par de días tras una exposición grave al sol. Se realizó una diferenciación según en qué momento de la vida ocurrieron. De esta forma, se diferenció entre las ocurridas durante la infancia o juventud y las ocurridas durante la edad adulta. En los artículos que nos ofrecían también las ocurridas durante la adolescencia, se seleccionaron los datos que se encontraban en ambos extremos (infancia-madurez) para ser incluidos en nuestra clasificación. También fueron recogidos los datos de aquellos artículos que nos ofrecían la información de quemaduras sufridas a lo largo de toda la vida. En cuanto a las queratosis actínicas se describieron como lesiones superficiales de aspecto escamoso, áspero y en muchas ocasiones sobrelevado sobre una placa eritematosa y con márgenes mal delimitados. Para el lentigo solar se consideraron aquellas lesiones pigmentadas no infiltrantes de color marrónáceo/grisáceo con contornos mal definidos y en zonas expuestas al sol. Tan solo la simple presencia de 1 o más de alguno de estos indicadores fueron incorporados a nuestra base de datos.
- Historia familiar: se ha evaluado la presencia de melanoma en pacientes de primer-segundo grado. Los antecedentes de otros tumores o de síndromes de cáncer hereditario relacionados con el melanoma como son los cánceres de ovario, mama, páncreas o próstata, no fueron considerados por la diferencia de factores que

propician las diferentes enfermedades, puesto que estos se causan sobre todo por razones genéticas y menos relacionados con las razones ambientales como la exposición solar.

- Color de pelo: pelirrojo y rubio, evaluados cuantitativamente tanto por separado como en conjunto. En aquellas ocasiones que solo se nos proporcionaba información sobre las variables de forma independiente, sumamos el porcentaje de ambas para crear un solo grupo referido al color de pelo rubio/pelirrojo para facilitar su posterior comparación.
- Fototipo cutáneo: I y II de Fitzpatrick, evaluados cuantitativamente y en conjunto la suma de sus valores como un solo factor de riesgo. En este caso hicimos de forma similar al color de pelo, agrupando aquellos datos que recogieron por separado dentro de un mismo apartado.
- Número de nevus: evaluados cuantitativamente. Se consideraron aquellos estudios en los que quedara clara la definición de nevus comunes aquellos y fuera similar a la que los define como aquellos con un diámetro de 2 mm y que cumpliera los siguientes requisitos: color uniforme, superficie plana macular o papular y bordes bien definidos con márgenes regulares. Para los nevus atípicos se los artículos cuya definición utilizara en consideraron las siguientes características: diámetro de 5 mm o más, con bordes mal definidos, color irregular y superficie con relieve. Con el objetivo de eludir el error en la clasificación, para los nevus comunes se consideraron dos puntos de corte, uno que evaluara la categoría inferior entre 10-30 y otro que aportara información acerca de qué proporción de pacientes tiene $>50\pm 5$. Una cantidad superior a 100 nevus en todo el cuerpo se consideró en otro apartado. Para aquellos que sólo nos ofrezcan la información sobre la cantidad en los brazos, consideramos aquellos datos que nos proporcionaban una cantidad superior a 15 nevus. En cuanto a los nevus atípicos se definió como presencia vs. ausencia de estos.

Dado que existen diferencias fenotípicas son significativas entre las diferentes áreas geográficas donde se realizaron los diferentes estudios, se aglutinaron para su análisis con la siguiente clasificación (**Tabla 2**):

TABLA 2: CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS POR ÁREAS GEOGRÁFICAS SEGÚN PROCEDENCIA DE SU POBLACIÓN.

Europa occidental	Europa mediterránea	América del Norte	América del Sur	Canadá	Australia
-Weiss J, et al 1991	-Ródenas, et al 1996	-Halpern Ac, et al 1991	-Loria D, et al 2001	-Marrett LD, et al 1992	-Grulich AE, et al 1996
-Garbe C, et al 1994	-Espinosa Arranz, et al 1999	-White E, et al 1994	Bakos L, et al 2002		-Whiteman DC, et al 1997
-Westerdahl J, et al 1995	-Carli P, et al 1999	Moore DH, et al 1997	-Luiz OC, et al 2012		-Youl P, et al 2002
-Bataille V, et al 1996	-Naldi L, et al 2000	-Shors AR, et al 2001			-Huarte E, et al 2002
-Wolf P, et al 1998	-Landi MT, et al 2001	-Salomon CC, et al 2004			-Dwyer T, et al 2002
-Westerdahl J, et al 2000	-Fagnoli MC, et al 2004	-Le Marchand L, et al 2006			-Cust AE, et al 2009
-Bataille V, et al 2005	-Lasithiotakis K, et al 2004	-Lazovich DA, et al 2010			
-Nijsten T, et al 2005	-Naldi L, et al 2005				
-Vranova J, et al 2012	-Fortes C, et al 2007				
	-Nikolau VA, et al 2008				
	-Ballester I, et al 2012				

Para la revisión de las diferentes variables, se realizó un primer análisis de los factores de riesgo presentes en las diferentes zonas geográficas anteriormente distribuidas. Para cumplir con el objetivo de conocer el posible porcentaje de individuos con factores de riesgo de la población general y de pacientes con melanoma, se realizó una estimación a la mínima. Se

sumaron categorías asumiendo que estas fueran independientes y excluyentes, a sabiendas de que puede existir una intersección entre ellas. Para esto, se definieron tres modelos posibles en los que se consideraron los principales factores de riesgo que más se han visto relacionados con el melanoma: en el modelo número 1, la estimación se realizó teniendo en cuenta el color de pelo rubio/pelirrojo, el número de nevus mayor a 50, la historia familiar de melanoma y haber padecido una o más quemaduras graves durante la infancia. También realizamos un modelo número 2, donde se excluyó el antecedente de quemaduras solares graves, estimando el porcentaje de población de riesgo con características genéticamente determinadas y por lo tanto carente de factores ambientales que propicien la enfermedad. El modelo número 3 fue el último que diseñamos, en el que incluimos las variables correspondientes a color de pelo rubio/pelirrojo, presencia de nevus atípicos y antecedentes familiares de melanoma. En este último también evitamos coger factores ambientales y cambiamos un número de nevus más de 50 con los nevus atípicos, mucho más presentes entre los datos recogidos.

5.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Los criterios que se utilizaron para la evaluación de la calidad de los estudios fueron los siguientes:

- 1.- Identificación clara y concisa de la fuente de información y de la metodología de participación, así como de la clasificación de los grupos de casos y controles.
- 2.- Criterios de recogida de datos bien establecidos.
- 3.- Cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión.
- 4.- Definición delimitada y precisa de las variables resultado.

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS CON LA INDICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO INCLUIDOS.

AUTOR	PAÍS	TIPO ESTUDIO	No. Casos	No. Controles	Fuente casos	Fuente controles	ALCP	OIDA	HF	P	FT	L
Halpern et al., 1991(22)	EEUU	CC	105	181	Hosp	Hosp		X		X	X	X
Weiss J. et al., 1991(23)	Alemania	CC	204	200	Hosp	Hosp		X		X	X	X
Marrett LD. et al., 1992(24)	Canadá	CC	583	608	Pob	Pob		X		X	X	X
Garbe C. et al., 1994(25)	Alem, Austria, Suiza	CC	513	498	Hosp	Hosp		X		X	X	
Westerdahl J. et al., 1995 (26)	Suecia	CC	400	640	Pob	Pob			X	X		X
White E. et al., 1994(27)	EEUU	CC	452	930	Pob	Pob			X	X	X	X
Bataille et al., 1996(28)	UK	CC	426	416	Pob	Hosp					X	X
Grulich AE. et al., 1996 (29)	Australia	CC	242	276	Hosp	Hosp+Pob	X	X		X		X
Ródenas et al., 1996 (30)	España	CC	105	138	Hosp	Hosp		X		X	X	X
Whiteman DC. et al., 1997(31)	Australia	CC	52	156	Pob	Pob		X		X		X
Moore DH. et al., 1997(32)	EEUU	CC	69	69	Pob	Pob	X	X	X	X		X
Wolf P. et al., 1998(33)	Austria	CC	193	319	Hosp	Hosp				X	X	X

NOTA: **ALCP:** Antecedentes de lesiones de cáncer de piel; **OIDA:** otros indicadores de daño actínico (quemaduras); **HF:** Historia familiar; **P:** color de pelo; **FT:** Fototipo cutáneo; **L:** lunares; **CC:** estudio de casos y controles; **Hosp:** Hospital; **Pob:** población general.

TABLA 4: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS CON LA INDICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO INCLUIDOS

Espinosa Arranz J. et al., 1999 (34)	España	CC	116	235	Hosp	Hosp		X		X	X	
Carli P. et al., 1999 (35)	Italia	CC	131	174	Hosp	Pob		X		X	X	X
Westerdahl J. et al., 2000 (36)	Suecia	CC	571	913	Pob	Pob		X		X	X	
Naldi et al., 2000	Italia	CC	542	538	Hosp	Hosp		X		X	X	X
Landi MT. et al., 2001 (37)	Italia	CC	183	179	Hosp	Hosp+pob	X	X		X	X	X
Loria D. et al., 2001 (38)	Argentina	CC	101	246	Hosp	Hosp	X		X	X	X	
Shors AR. et al., 2001 (39)	EEUU	CC	386	727	Hosp	Hosp	X		X			
Youl P. et al., 2002 (40)	Australia	CC	201	205	Hosp	Hosp		X	X	X	X	X
Huarte E. et al., 2002 (41)	Australia	CC	1263	3111	Pob	Pob		X		X	X	X
Bakos L. et al., 2002 (42)	Brasil	CC	103	206	Hosp	Hosp	X		X	X	X	
Dwyer T. et al., 2002 (43)	Australia	CC	244	483	Pob	Pob			X	X		
Fargnoli MC. et al., 2004 (44)	Italia	CC	100	200	Hosp	Hosp		X		X	X	X
Salomon CC. et al., 2004 (45)	EEUU	CC	386	727	Pob	Pob		X		X		X

NOTA: **ALCP:** Antecedentes de lesiones de cáncer de piel; **OIDA:** otros indicadores de daño actínico (quemaduras); **HF:** Historia familiar; **P:** color de pelo; **FT:** Fototipo cutáneo; **L:** lunares; **CC:** estudio de casos y controles; **Hosp:** Hospital; **Pob:** población general.

TABLA 5: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS CON LA INDICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO INCLUIDOS.

Lasithiotakis K. et al., 2004(46)	Grecia	CC	100	100	Hosp	Hosp		X	X	X	X	X	X
Naldi L. et al., 2005(47)	Italia	CC	542	538	Hosp	Hosp			X		X	X	X
Bataille V. et al., 2005(48)	Bélgica, Francia, Alemania, Suiza, UK	CC	597	622	Hosp	Hosp			X	X	X	X	X
Nijsten T. et al., 2005(49)	Bélgica	CC	132	245	Hosp	Hosp		X	X		X	X	X
Le Marchand L. et al., 2006(50)	EEUU	CC	278	278	Pob	Pob		X	X	X	X	X	X
Fortes C. et al., 2007(51)	Italia	CC	287	299	Hosp	Hosp		X	X	X	X	X	X
Nikolau VA. et al., 2008 (52)	Grecia	CC	200	200	Hosp	Hosp		X	X	X	X	X	X
Cust AE. et al., 2009(53)	Australia	CC	629	535	Pob	Pob				X	X	X	X
Lazovich DA. et al., 2010(54)	EEUU	CC	1167	1101	Pob	Pob			X	X	X	X	X
Luiz OC. et al., 2012(55)	Brasil	CC	202	222	Hosp	Hosp	X		X	X	X	X	
Ballester I. et al., 2012(56)	España	CC	242	173	Hosp	Pob		X	X	X	X	X	X
Vranova J. et al., 2012(57)	Rep. Checa	CC	216	762	Hosp	Pob		X	X	X	X	X	X

NOTA: **ALCP:** Antecedentes de lesiones de cáncer de piel; **OIDA:** otros indicadores de daño actínico (quemaduras); **HF:** Historia familiar; **P:** color de pelo; **FT:** Fototipo cutáneo; **L:** lunares; **CC:** estudio de casos y controles; **Hosp:** Hospital; **Pob:** población general.

6. RESULTADOS

6.1 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

En la **Figura 3** se muestra el diagrama de flujo según la búsqueda realizada de la bibliografía online. Tras la revisión de un total 49 artículos, 37 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión y fueron seleccionados para la valoración de nuestro análisis.

Se descartaron 12 artículos de la muestra inicial por que el tipo de estudio era diferente al de casos y controles, por la inclusión de una población con una edad demasiado joven, así como por la presencia de un solo factor de riesgo. La incapacidad para visualizar el texto completo y evaluar sus variables se observó en 5 artículos que se descartaron ante la imposibilidad de acceder a los resultados.

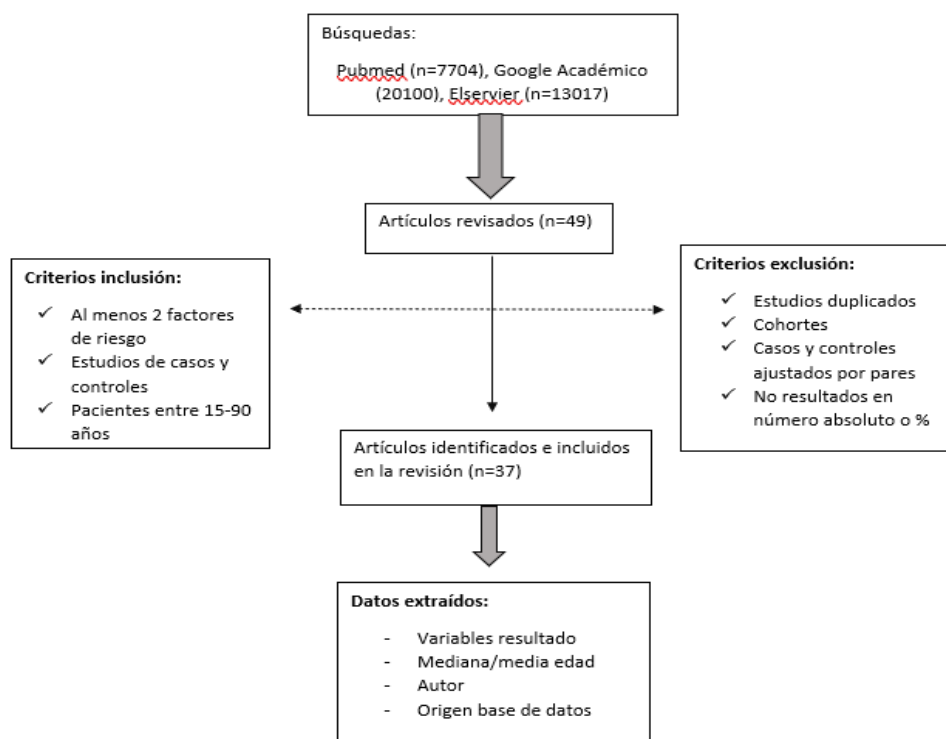


FIGURA 3: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN.

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

En Tabla 3, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Tabla 4 y Tabla 5 se describen los 37 artículos seleccionados de entre toda la bibliografía, donde encontramos que seis se realizaron en Australia, veinte en Europa, siete en Estados Unidos, dos en Brasil, uno en Argentina y uno en Canadá; todos fueron estudios de casos y controles y recogieron la información de bases de datos tanto poblacional como hospitalaria, en un intervalo de edad de entre quince y noventa años.

Algunos de los resultados obtenidos fueron ajustados previamente con otras variables, de manera que se mostrara si había una mayor o menor asociación ante la presencia de más de un factor de riesgo y el melanoma.

6.2.1 EDAD Y SEXO

Aunque la edad media obtenida de los pacientes y los controles incluidos varía según los estudios, se podría decir que en su mayoría los participantes se encuentran entre los 48 y los 55 años, pese a que la edad de diagnóstico media de melanoma es de 65. Cabe destacar que se trata de un intervalo aproximado, puesto que existen ciertos estudios como Vranova, Lazovich, Solomon, Bataille, Dwyer, Shors, Westerdahl, Loria, Carli y White que calcularon el porcentaje de pacientes para diferentes intervalos de edad (27,35,36,38,39,43,45,54,57) sin proporcionar la media de edad.

6.2.2 ANTECEDENTES DE LESIONES DE CÁNCER DE PIEL Y OTROS INDICADORES DE DAÑO ACTÍNICO (QUEMADURAS)

El número de artículos que incluían la información que se pretendía analizar fue bastante reducido, con 8 de 37 artículos que incorporaban datos sobre historia de lesiones de cáncer de piel y 13 de 37 en el caso de las quemaduras. Para la historia personal de cáncer cutáneo no melanoma, sólo 4 de 37 fueron tenidos en cuenta sobre estos antecedentes.

En el territorio de Europa occidental, la presencia de lentigo en Garbe(25) fue del 75% en los casos y del 58% en los controles. En Nijsten(49) se vio que la presencia de lentigos solares fue más frecuente en los casos que en los controles, hasta 5 veces superior, pero para las queratosis actínicas no fue significativo. En el caso de Vranova(57), el antecedente personal de melanoma fue visto con mayor relación en los casos con una prevalencia del 9,3%, proporción que no fue recogida para ninguno de los controles.

Para el área geográfica mediterránea, en Carli y cols.(35), se encontró que el antecedente de exposición solar grave aumentó el riesgo de melanoma en pacientes con nevus melanocíticos, principalmente cuando los episodios de quemaduras fueron superiores a 5 (OR 6,7 ;IC 95% 1,3-33,7). En cuanto a los lentigos solares y las queratosis actínicas, en Fagnoli(58) presentaron una mayor sensibilidad cutánea aquellos pacientes cuyas lesiones ocupaban entre 4 a 6 lugares del cuerpo (OR 1,8;IC 95% 1-3,5). La reexposición a quemaduras con producción de ampollas a lo largo de la vida de los pacientes en el artículo escrito por Landi(37) fueron más comunes en los casos (18,6%) que en los controles (15,1%). En Lasithiotakis(46) el riesgo para estas lesiones fue de entre 2,8 veces superior para los lentigos y de 4 para las queratosis. Nikoloau(59) describió un riesgo de hasta casi 5 veces mayor en los lentigos, no observándose en otras lesiones. Los resultados de Fortes(51) muestran que un 95,8% y un 89,2% de los casos y controles, respectivamente, presentaban lentigo; de igual forma ocurrió en el caso de las queratosis con un 14% en los casos y un 10,4% en los controles. En Naldi(47) se dividieron los factores de riesgo para cada una de las variantes de melanoma, observándose relación, aunque escasa, con el lentigo, en el tipo de melanoma de extensión superficial. Ródenas(30) estudió profundamente las quemaduras solares con ampollas en diferentes etapas de la vida y observó un riesgo aumentado en el caso de que ocurrieran en la infancia (OR 3,6; IC 95% 1,5-8,4) y la madurez (OR 2,4; IC 95% 1,1-5,1). También observó que la suma de episodios de quemaduras solares con ampollas durante toda la vida aumentó el riesgo de melanoma, sobre todo cuando estas eran de 2 o más (OR 4,2; IC 95% 1,6-10). En el último de los estudios mediterráneos, Ballester(56), notó diferencias en las queratosis, presentes en el 16% de los pacientes comparado con el 5,4% de los controles. Los antecedentes familiares de cáncer cutáneo no melanoma supusieron un aumento del riesgo de hasta 12 veces más con respecto a aquellos que no lo tenían. También se vio un aumento si presentaban antecedentes personales (OR 8,14; IC 95% 1,8-37,3).

En América del norte, Le Marchand(50) objetivó que el antecedente personal de cáncer no melanoma, obtuvo un aumento del riesgo 3 veces superior a aquellos que no lo presentaban. La historia de quemaduras graves durante la infancia está presente en el 20% de los controles y en el 23% de los casos, pero en la madurez estos porcentajes aumentaron siendo estos 32% y 35% respectivamente. Moore(32) constató estas diferencias de proporción entre los casos y los controles, pero no resultaron significativas. Shors(39) también relacionó las

quemaduras en la juventud y la madurez, resultando ser de entre el 55,2% y el 40% en los jóvenes y de entre el 76% y el 65% en la madurez.

Bakos(42), en América del sur, dictaminó que las quemaduras solares a lo largo de la vida fueron el factor de riesgo más fuertemente asociado cuando se produjeron 30 o más de éstas(OR 11,4; IC 95% 2,6-50,5), con una proporción de 10,2% en los casos y de 2,5% en los controles.

Por último, en Australia, Youl(40) recogió datos sobre el número de episodios solares graves durante la vida con una prevalencia de entre 43,8% en los casos y de 55,1% en los controles, observándose un aumento del riesgo conforme se acumulaban estos sucesos. En Whiteman(31) no se encontró una fuerte asociación con las quemaduras sucesivas, sin embargo sí que se relaciona con un primero evento, con el triple de incremento del riesgo.

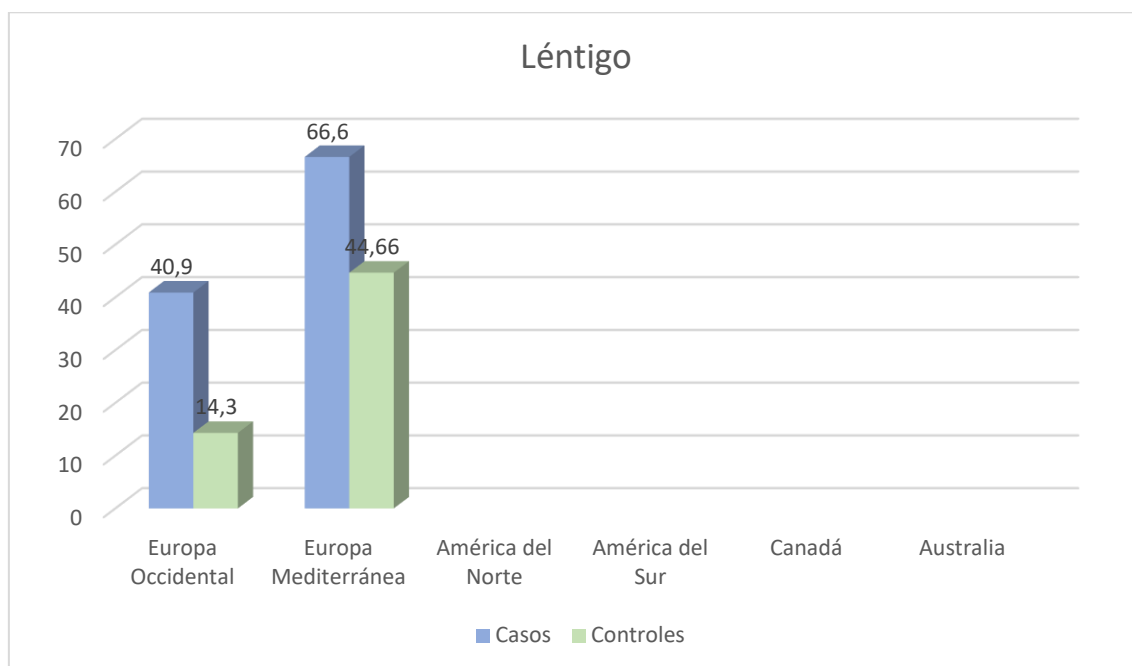


FIGURA 4: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON LA PRESENCIA DE 1 O MÁS LÉNTIGOS.

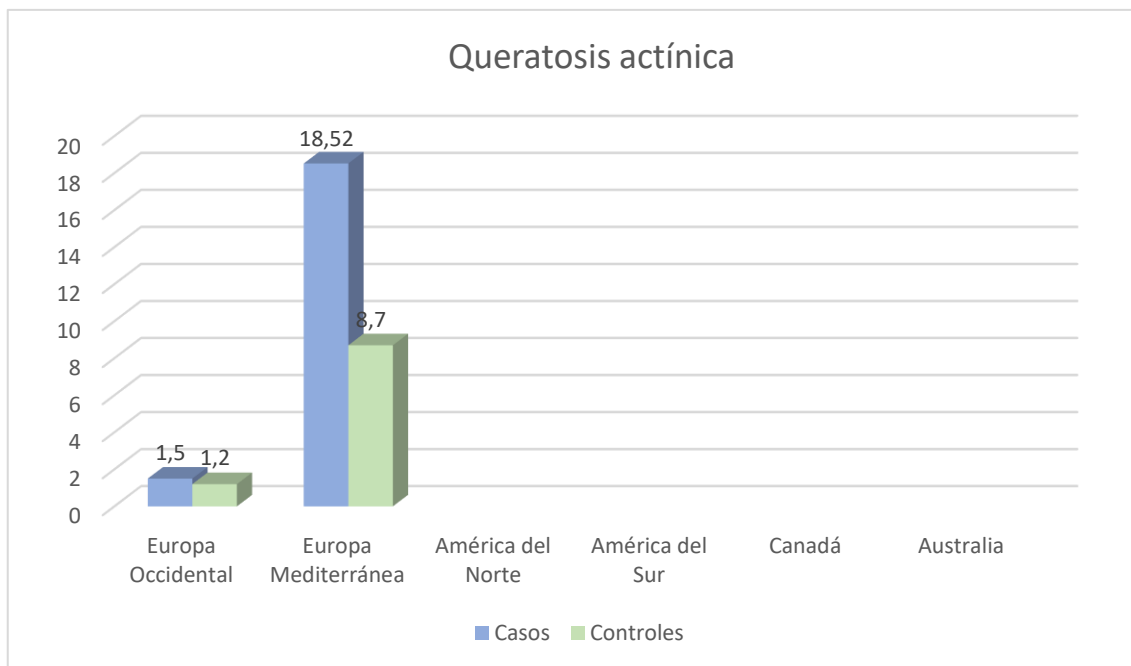


FIGURA 5: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON LA PRESENCIA DE 1 O MÁS QUERATOSIS ACTÍNICA.

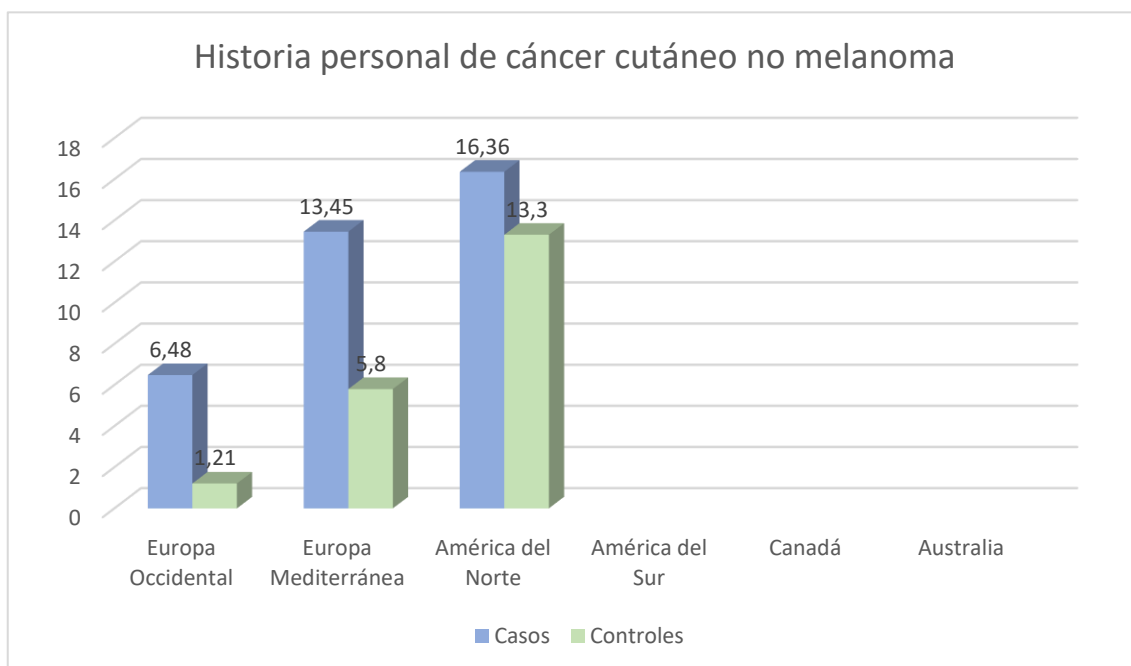


FIGURA 6: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER CUTÁNEO DE TIPO NO MELANOMA.

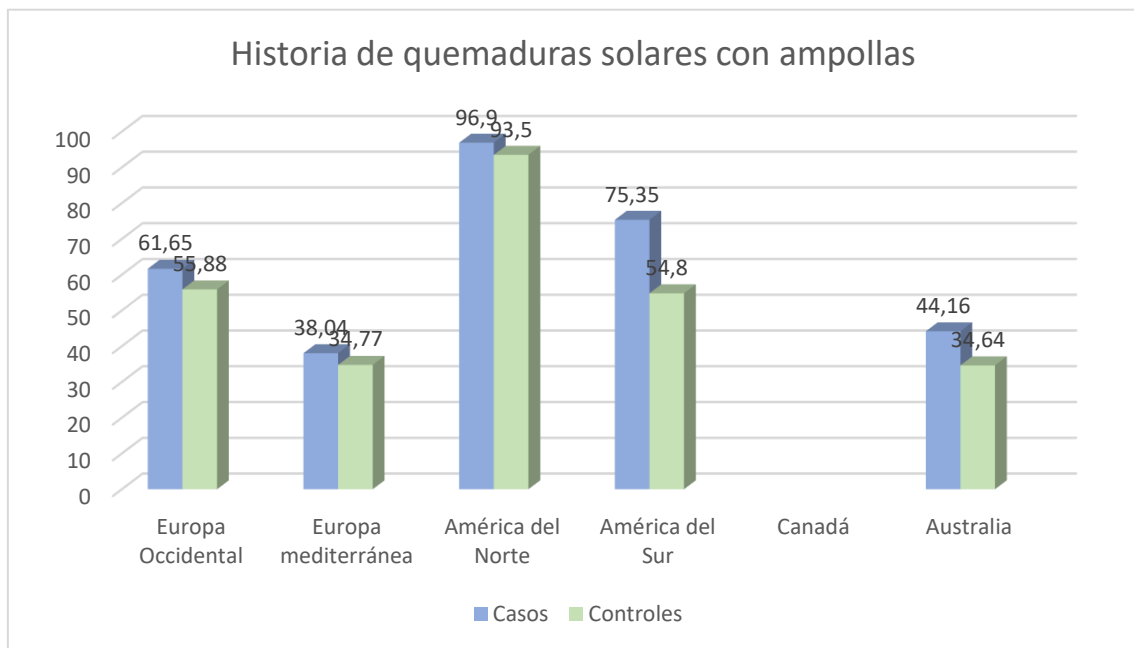


FIGURA 7: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON LA PRESENCIA DE 1 O MÁS QUEMADURAS SOLARES CON AMPOLLAS EN TODA LA VIDA.

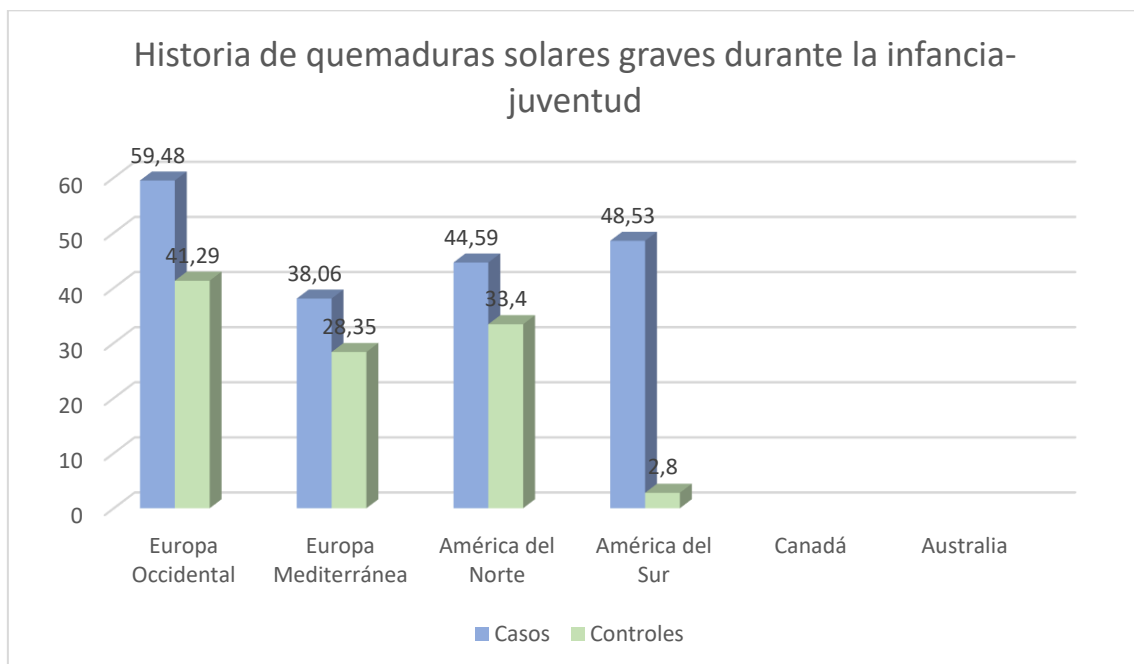


FIGURA 8: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES DE HISTORIA DE QUEMADURAS SOLARES GRAVES DURANTE LA INFANCIA O JUVENTUD.

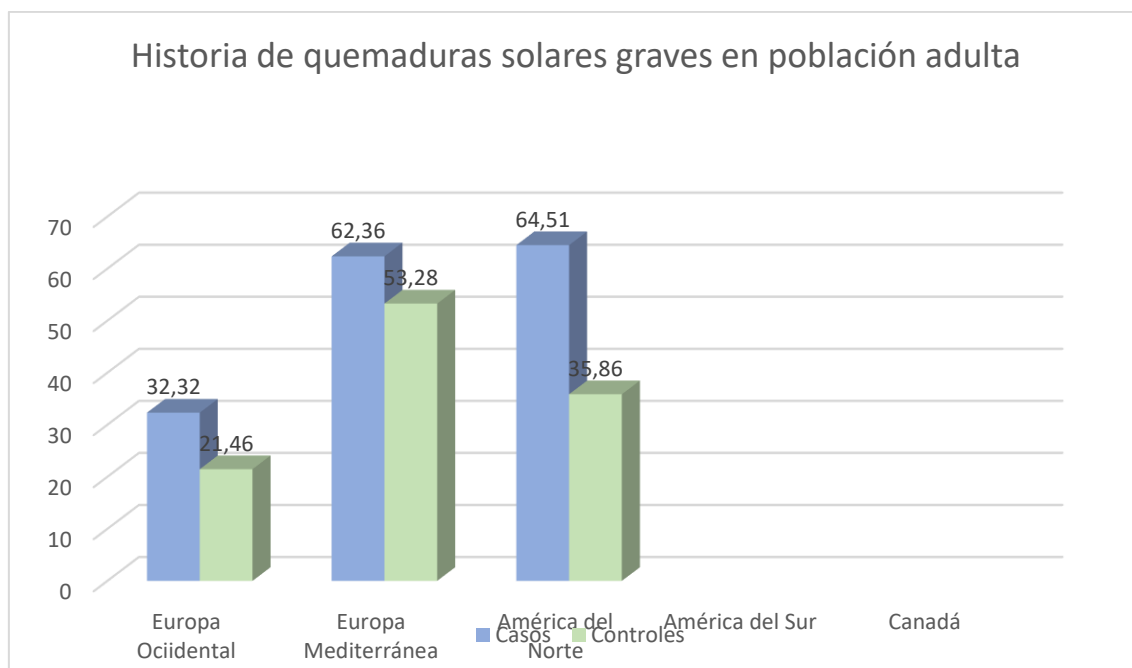


FIGURA 9: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES DE HISTORIA DE QUEMADURAS SOLARES GRAVES DURANTE LA EDAD ADULTA.

6.2.3 HISTORIA FAMILIAR

Los artículos que aportaron datos con respecto a esta variable fueron 14, de los cuales solo se incorporaron 12 de ellos a la presente revisión respetando los criterios de inclusión/exclusión previamente definidos.

En los estudios del territorio occidental, por lo general se observa un aumento de este factor en los casos más que en los controles. De esta manera, en Nijsten(49) la proporción es de 6,1% en los casos y del doble que en los controles, ocurriendo de forma similar en Vranova(57), siendo el porcentaje de pacientes con este antecedente de 6,48% en los casos, 3,97% en los controles adultos y 4,78% en los controles jóvenes. El artículo realizado por Bataille(48) proporciona un riesgo relativo aumentado pero no significativo.

En el mediterráneo, se observó un discreto aumento del riesgo en el caso de Nikolaou(59) (OR 2,8; IC 95% 1-7,8) y también para los participantes de Lasithioakis(46) (OR 23,6; IC 95% 1,3-400). Sin embargo, este último dato poseía un intervalo de confianza muy amplio que puede hacernos entender que no presentaba una estimación exacta. Fortes y Ballester no aportaron datos relativos.

En América, Le marchand(50) verificó un aumento del riesgo que se triplicó en las mujeres (Hombres OR 3,8; IC 0,8-18. Mujeres OR 11,2; IC 9,5% 1,3-97) mientras que, en Lazovich(54), un 18,5% de los casos presentó antecedentes en comparación con el 20,3% de los controles. Para el Sur, ni Loria ni Luis O. encontraron relación entre historia familiar y melanoma.

En el caso de Australia, Youl(40) relató que el riesgo de melanoma fue elevado para aquellos con un familiar de primer grado de enfermedad (OR=3,8; IC 95% 1,6-9,4). En Whiteman(31) se contabilizaron el 30,7% de casos y 9% de controles de familiares que fueron confirmados histológicamente por un patólogo, con un incremento del riesgo de hasta 4 veces superior. Del resto de los familiares de primer o segundo grado que se notificaron con melanoma, se confirmó que algunos tenían escisiones de neoplasias cutáneas distintas incluyendo nevus displásicos, queratosis solar, carcinoma basal o escamoso, dermatofibromas u otros. Por último, Cust(53) observó la aparición de estos antecedentes en un 15,4% de los casos frente a un 3,4% de los controles.

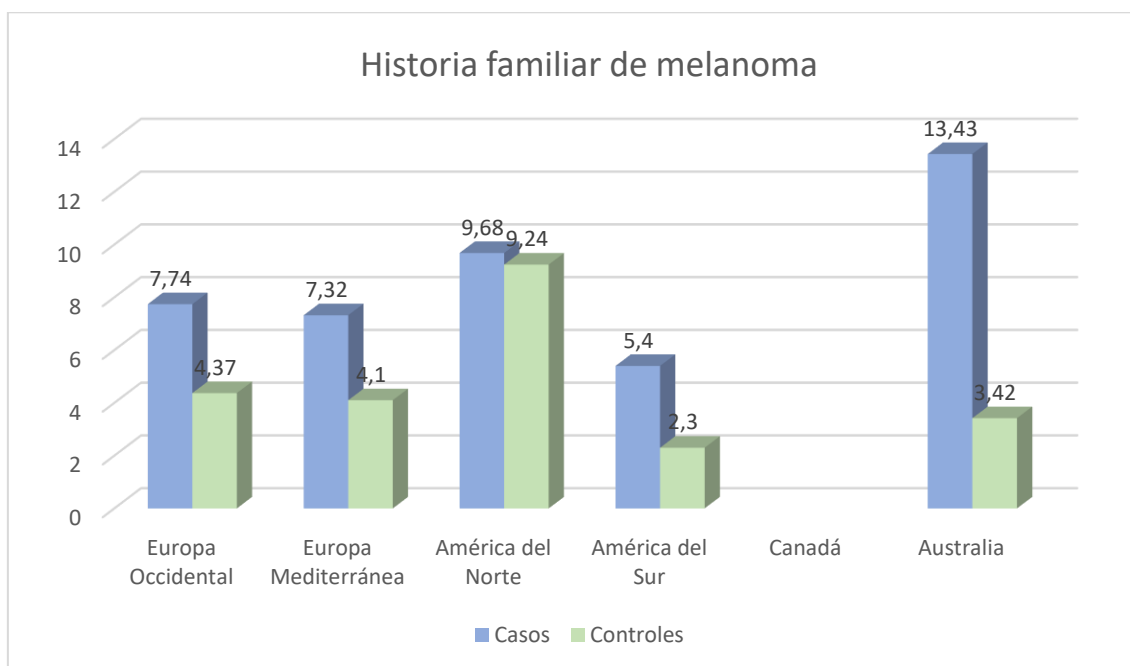


FIGURA 10: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON ANTECEDENTES DE CÁNCER DE TIPO MELANOMA.

6.2.4 COLOR DE PELO

Para el color de pelo se observó una gran diferencia en las definiciones consideradas entre los diferentes estudios. Encontramos aquellos que clasificaban a los pacientes en un mismo grupo de pelo Rojo/Rubio mientras que otros lo dividían en variables por separado. Sin embargo, todas se agruparon en una misma categoría (Rojo/Rubio) para hacer posteriormente una más sencilla estimación. En algunos estudios, la persona encargada de determinar el color era un dermatólogo especialista, mientras que en otros casos fue un revisor general. También ciertos estudios tomaron el color de cabello natural y otros simplemente se guiaban por el color de pelo actual. Además, hubo estudios cuyos datos fueron recogidos en la edad adulta, mientras que encontramos también otros que pedían el dato en su juventud. Teniendo en cuenta estas consideraciones, de los 37 artículos admitidos para el estudio actual, 34 de ellos nos proporcionaron datos relevantes sobre el color del pelo de los participantes.

De nuevo, para observar la distribución de las variables, volveremos a hacer la diferencia entre las diferentes zonas. En Europa occidental, Weiss(23) relacionó el color de pelo pelirrojo con el riesgo de melanoma (OR 2,9; IC 95% 1,1-7,4) siendo este resultado ajustado por el número de nevus y el fototipo. Bataille(48) se observó para ambos colores de pelo una proporción de 33% y 18% en los controles (OR 2; IC 95% 1,4-2,8). Garbe(25) se dio cuenta de que la mitad de los pacientes y los controles que había en su estudio tenían el cabello rubio y entre el 3-9% el pelo rojo. Westerdahld(26) reflejó que de los 891 sujetos que formaban el grupo de los controles, 38 eran pelirrojos y 106 rubios. En el caso de Wolf(33), un 32,1% de los rubios eran casos y 25,4% controles siendo pelirrojos el 3,6% de los casos y el 0,6% de los controles. Bataille(48) agrupó aquellos colores de pelo claro (rubio y rojo) en uno, con un aumento del riesgo en dichos pacientes comparado con aquellos de pelo oscuro (OR 1,97; IC 95% 1,4-2,8). En penúltimo lugar, Nijsten(49) describió que un 57,6% de los casos y un 39,2% de los controles eran rubios y un 9,8% de los casos y un 7,3% de los controles eran pelirrojos. Para finalizar occidente, Vranova(57) objetivó que la proporción de pelo rojo fue repartida en el 4% de los pacientes y el 7% de los controles adultos, así como de 3,91% en los controles jóvenes. Para el cabello rubio/claro la repartición obtenida fue de 25,93% en los pacientes, 15,89% en los controles adultos y de 19,57% en los controles jóvenes.

En Europa mediterránea, Carli(35) mostró que el color de pelo claro tenía una fuerte relación con aquella población sin nevus melanocíticos pero que desarrollaba melanoma (OR 7,4; IC 95% 2-26). Para Landi(37) ambos colores de pelo se ajustaron a otras variables como edad, sexo, nevus, etc; sin embargo, solo mostró un cierto riesgo aquellos con pelo rubio (OR 1,6; IC 95% 0,5-5,7). Le Marchand(50) observó un riesgo para aquellos con pelo claro (rubio claro y oscuro/ rojo) de aproximadamente 2,5 veces más en ambos géneros. En Lasithiotakis(46), Fortes(51) y Nikolaou(59) el pelo rubio+rojo supuso también un factor que aumentaba el desarrollo de melanoma (OR 3,9; IC 95% 1,5-10,5 en el primer artículo, una OR 4,3; IC 95% 2,5-7,4 en el segundo y OR de 3,2; IC 95% 1,5-6,7 en el tercero). Ródenas(30) describió un 20% en casos y un 8% en controles de personas rubias y pelirrojas y en Ballester(56) del 58,7% en los casos y de 40,5% en los controles para el mismo grupo.

En América del Norte, la asociación de pelo rubio y rojo en conjunto también se vio con personas propensas al desarrollo de la enfermedad, como ha ocurrido en el caso de los artículos escritos por White(27) y Moore(32). Shors(39) también vio un riesgo mayor en pelirrojos (OR 3,8; IC 95% 2,2-6,4) y de la mitad en los rubios. Solomon(45), realizó la medida de color de pelo a los 15 años y separada por sexos. Los hombres (OR 3,5; IC 95% 1,6-8) y las mujeres (OR 3,9; IC 95% 2-8) pelirrojas tuvieron mayor riesgo y los rubios experimentaron un riesgo similarmente repartido. Le Marchand(50) hizo lo mismo agrupando el color y también observaron una incidencia de más del doble con un 40,3% en los casos y un 26% en los controles. Por último, para Lazovich(54) el pelo también tuvo una relación fuerte con la enfermedad, multiplicándose el riesgo hasta 4 veces más en los de cabello rojo y la mitad en los rubios.

De América del sur solo Loria(38) incluyó esta variable y pese a que se basó en la presencia solamente de 5 casos y un control con pelo rojo, el riesgo fue muy alto (OR 18,5; IC 95% 2-172). Con respecto a Bakos(42) se visualizó una tendencia un poco mayor en los casos, con 28,2% de rubios o castaños rojizos y un 13,6% de los controles. En los pelirrojos el 7,7% fueron de los casos y solo un 1% de los controles.

Youl(40), hablando de Australia, realizó la medición a los cinco años, donde encontramos un 56% de rubios en los casos y un 44% en los controles. El porcentaje de los pelirrojos fue inferior, con un 10% de los casos y la mitad de los controles. La distribución de los pelirrojos fue también el doble en los casos en Whiteman(31), sin mucha diferencia entre los rubios,

como en Grulich(29) que no se encontró una relación significativa para ningún color. Dywer(43), distinguió en el color de pelo claro (rubio) que se presentó en el 29% de los casos y en el 36% de los controles; para el pelo rojo disminuyó de igual manera, con un 4% en casos y 10% en controles. En Cust(53) el incremento del riesgo en pelirrojos (OR 3; IC 95% 1,8-5,1) y hasta el doble en los rubios.

Por último, en Canadá, Marret(24) apuntó como sus compañeros un incremento del riesgo para aquellos que tenían ambos colores de cabellos claros con respecto a aquellos con cabellos oscuros.

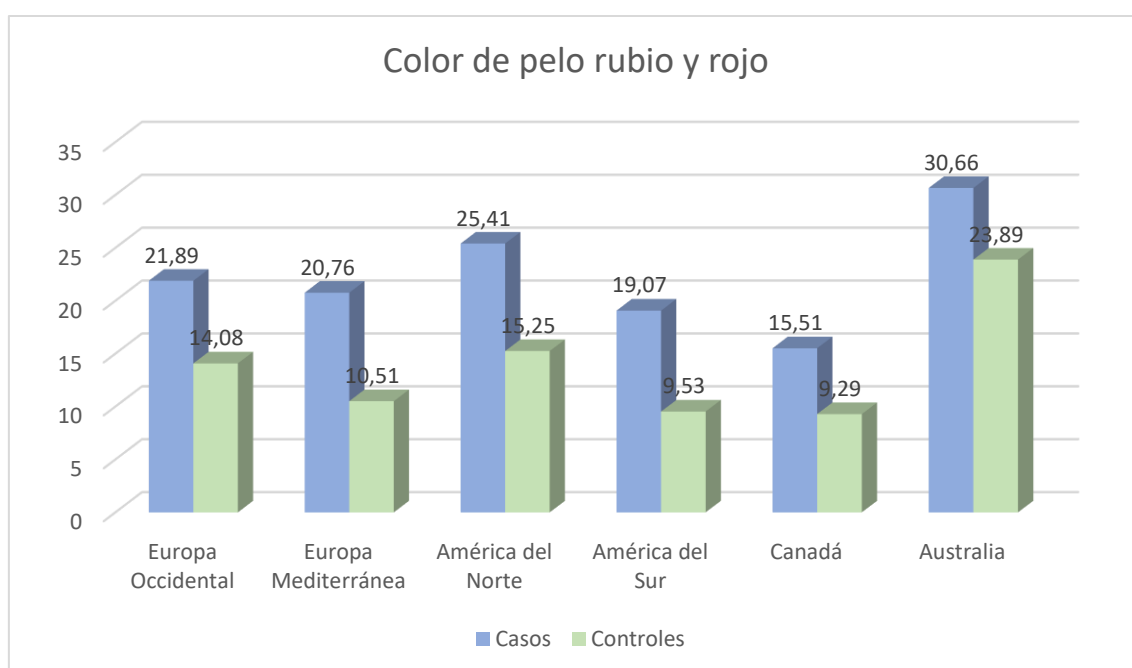


FIGURA 11: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON COLOR DE PELO RUBIO Y ROJO.

6.2.5 FOTOTIPO DE PIEL CUTÁNEO

En el caso del fototipo cutáneo actuamos de manera similar al color de pelo. Fueron recogidas las variables por separado (I o II) y en conjunto (I+II), agrupándose si se mostraban de manera individual para su posterior análisis y evaluación. Del número total de estudios que hablaban sobre el color de la piel, fueron incluidos 19 de los 37 revisados, excluyendo el resto por no adaptarse a la información que fue determinada recoger.

Los occidentales como Weiss, Bataille, Garbe y Wolf(23,25,29,33) obtuvieron resultados más fuertemente relacionados con el melanoma en el caso del fototipo I donde los datos más altos correspondían a Bataille (OR 9,1; IC 95% 4-22). Los fototipo II presentaban también

un riesgo máximo de hasta 4 veces mayor para estos estudios. Bataille(48) realizó la agrupación de varios países de Europa obteniendo un incremento del riesgo de más del doble tanto para el fototipo I como para el fototipo II, con respecto a fototipos superiores.

En el caso del área mediterránea, Ródenas, Lasithiotakis, Fortes y Nikolaou(30,46,51,59) observaron un aumento del riesgo para aquellos que presentaban un fototipo I-II comparado con aquellos de fototipos III o IV, con un incremento de entre 2,2 a 30 veces el riesgo en los casos. Fagnoli(44) concluyó que el aumento más fuerte se relacionó con el fototipo II, ya que el fototipo I no pudo valorarse correctamente por solo presentarse en 4 casos y en 3 controles. En el caso de Ballester(56), el fototipo claro fue representado por un 50,4% en los casos y un 29,4% en los controles (OR de 2,5; IC 95% 7-4).

América del norte representada por White, Dwyer y Salomon(27,43,45), Australia por Youl (40) y Canadá por Marret(24), no fueron incluidas por considerarse variables semicuantitativas que estudiaban la capacidad de reacción de la piel a la exposición solar tras un cierto tiempo y Moore(32) contabilizó un mayor número de casos cuya piel tendía a quemarse rápidamente.

En el sur de América, los estudios considerados visualizan un incremento del número en pacientes con estos factores de riesgo; Loria(38), sugirió un riesgo aumentado tanto para el fototipo I (OR 5,4; IC 95% 2-15) como para el fototipo II (OR 6,9; IC 95% 3-17). Con respecto a Bakos(42) se visualizó esta misma tendencia para el fototipo I+II (OR 3,5; IC 95% 2-6).

En otros casos como Shors(39) o Landi(60), ninguna de las opciones en las que se valoraba el tipo de piel nos fueron válidas, por la incorporación de aseveraciones tales como “Habilidad para ponerse moreno” o “Tendencia a quemarse/reacción de la piel” puesto que son variables semicuantitativas y dicotómicas que se adaptaban a nuestros criterios de exclusión.

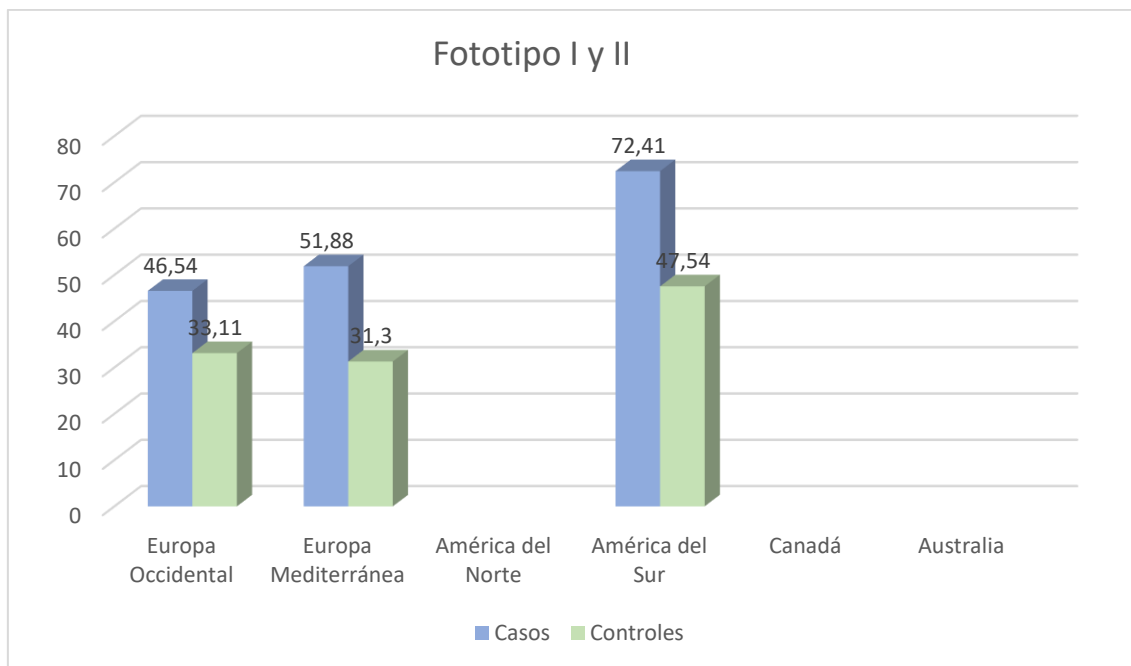


FIGURA 12: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON FOTOTIPO DE PIEL I Y II.

6.2.6 NEVUS

El número de nevus ha sido ancestralmente el factor de riesgo de desarrollo de melanoma más importante y más fuertemente relacionado con la enfermedad. El número de artículos que analizaron cuantitativamente los nevus que había, diferenciando por secciones, fueron de 7 de 37 para los nevus entre 10 y 30 ± 5 , de 11 de 37 si era un recuento superior a 50 ± 5 , de 3 de 37 en el caso de un número superior a 100 y de 17 de 37 en el caso de hablar de los nevus atípicos.

De nuevo empezando por occidente, Weiss(23) observó un riesgo significativo de desarrollo de melanoma maligno de cualquier tipo (nodular, tipo lentigo maligno o de extensión superficial) para aquellos pacientes con un número de nevus superior a 50 (OR 15; IC 95% 9-38). El resto de las variables que estudiamos no se adaptaban a la información proporcionada para este estudio; sin embargo, no se objetivó un incremento del riesgo para aquellos pacientes que presentaron 3 o más nevus atípicos. En el caso de Bataille(29), 92 pacientes y 64 controles tuvieron más de 50 nevus y de estos el 18% de los casos presentaban más de 100 en comparación con el 6% de los controles. No hubo diferencias tampoco entre el recuento de todo el cuerpo entre ambos sexos y no hubo una correlación con el fototipo de piel y mayor enfermedad. También observaron un decrecimiento del número total de

nevus con la edad. En el caso de los atípicos fueron más encontrados en los hombres que en las mujeres y se observó un aumento de entre 4 y 29 veces más riesgo de padecer melanoma conforme ascendía la cifra de nevus atípicos. Según Garbe(25), se observó una pequeña correlación entre la presencia de nevus melanocíticos atípicos y el riesgo de melanoma, encontrándose uno o más en el 54,4% de los casos y el 31,3% de los controles y fue realmente significativo para aquellos que presentaban 5 o más (OR 6,1; IC 95% 2,3-16). El número de nevus melanocíticos se vio relacionado un riesgo de hasta 4 veces superior para aquellos con más de 50 nevus, de los cuales tuvieron más de 100 el 13,5% de los casos y el 2,3% de los controles. En Westerdahl(36) se obtuvo un 15,7% de controles con 1 o más nevus atípicos. En Wolf(33), el número aumentado de pecas, sobre todo, está relacionado con el aumento del riesgo de melanoma para aquellos que tienen muchos comparado con los que tienen pocos (OR 3,44; IC 95% 1,5-7,9), siendo este un valor semicuantitativo que se tiene en cuenta para los resultados pero no para la inclusión en el análisis de los artículos. Bataille(48) obtuvo un riesgo también creciente en aquellas personas con un número superior a 50 nevus con un resultado de hasta 6,5 veces más de riesgo de enfermedad. Para Nijsten(49), la presencia de nevus atípicos multiplicó por 8 el riesgo para aquellos con 3 o más. Las cifras de 50 o más nevus también se vieron en riesgo principalmente en los casos relacionados con historia familiar de melanoma. La proporción repartida entre los casos para el artículo realizado por Vranova(57) fue de 51,85% quedando el resto en los controles con un 23,48% en los jóvenes y un 26,49% en los adultos.

En el caso del área mediterránea, para Ródenas(30) los nevus comunes supusieron un aumento del riesgo conforme aumentaba la cantidad, lo mismo que pasaba con los atípicos con un riesgo de hasta 3 veces mayor cuando había 2 o más en todo el cuerpo. En Fortes(51) aumentó el riesgo conforme aumentaba el número de nevus comunes totales; los atípicos se encontraron en un 32% de los casos y en un 3,7% de los controles. Lasithiotakis(46) observó que a mayor número de nevus totales se incrementaba riesgo, con cifras aproximadas a 8,5 veces superior con respecto a aquellos con más de 25 nevus. Los nevus atípicos se repartieron en un 35% de los casos y un 9% de los controles. Nikoloau también encontró esa relación aumentada de los atípicos con una distribución de 43,2% y 9,5% para los casos y controles, respectivamente, y un riesgo cuando había más de 50 nevus de hasta 11 veces superior. Para Carli(35) el efecto de factor de riesgo de los nevus comunes fue constante en los dos grupos, tanto en casos como en controles, diferenciando si eran asociados o no asociados a

melanoma. Es importante decir que los datos ajustados con el color de pelo y el fototipo no cambiaron los resultados posteriormente. Landi(61) vio un aumento del riesgo para aquellos que presentaban nevus displásicos conforme más alto era el número, ajustándolo al resto de variables (OR 4,2; IC 95% 2,6-7,5). El hecho de presentar más de 100 nevus supuso también un incremento de enfermedad de hasta 3,5 veces más. Fagnoli(58) mostró que aquellos con un número mayor de 50 nevus melanocíticos tuvieron un incremento del riesgo mayor (OR 4,7; IC 95% 2,4-9,2). La presencia de nevus atípicos también fue un fuerte factor de riesgo (OR 4; IC 95% 2,5-10) y se recogió hasta en un 33% de los pacientes con melanoma y en un 8,5% de los controles.

En América del Norte se objetivó por White(27) que aquellos que tenían pecas en la cara con un número superior a 50 antes de cumplir los 20 años de edad, tuvieron más riesgo de desarrollar melanoma (OR 2,36; IC 95% 1,3-4,1). En Moore(32), el recuento se llevó a cabo por dermatólogos especializados y se encontraron más en los casos, con un número alto tanto de normales como de atípicos además de mayor número también de antecedentes de retirada de lesiones pigmentadas. En el último caso, Le Marchand(50) observó que el riesgo de melanoma aumentaba conforme lo hacía el número total de nevus atípicos. Un número de nevus mayor a 15 en los brazos también se relacionó con melanoma (Hombres OR 3,5; IC 95% 2-7. Mujeres OR 4,8; IC 95% 1-7,4).

Para Sudamérica, la categoría superior de nevus fue 5 veces más peligrosa para el melanoma en el caso de Loria(38); en Bakos(42), el 14,9% de los casos tenían 30 o más nevus comparado con el 4,4% de los controles. En los atípicos también se objetivó el riesgo (OR 2,7; IC 95% 1-7) y este fue poco significativo para el apartado de entre 10 y 30 nevus.

Los australianos, como Youl(40) recogieron los nevus de todas las partes del cuerpo excepto el cuero cabelludo y las zonas tapadas por la ropa. En el examen clínico todos los participantes con un recuento mayor de 50 tuvieron un riesgo de hasta 16 veces más que aquellos que tenían menos de 26 nevus, además de que el 54% de los casos presentaban más de 100 a diferencia de los 13% de controles. La presencia de algún nevus atípico se repartió en el 82,6% de los casos y en el 53,6% de los controles, cuyo riesgo aumentaba conforme ascendía el número de nevus. En Whiteman(31), el riesgo de melanoma se incrementa significativamente tanto con el incremento en el número total de nevus comunes como en los atípicos, cuya presencia en los casos fue del 87% y del 72% en los controles. Por último

en Grulich(29), con un número mayor de 50 nevus se obtuvo un riesgo de casi 4 veces superior, multiplicándose para los que tenían más de 100 nevus con hasta 12 veces más amenaza de enfermedad. Para los atípicos, el 37% se encontraron en los casos y el 22% en los controles.

Para finalizar con el análisis geográfico, Canadá representada por Marret(24), obtuvo un incremento que se vio mucho más para el recuento de nevus sobreelevados, concretamente para aquellos que presentaban un número superior a 3 en todo el cuerpo. Sin embargo, no se vio un elevado riesgo de enfermedad para el resto de las variables.

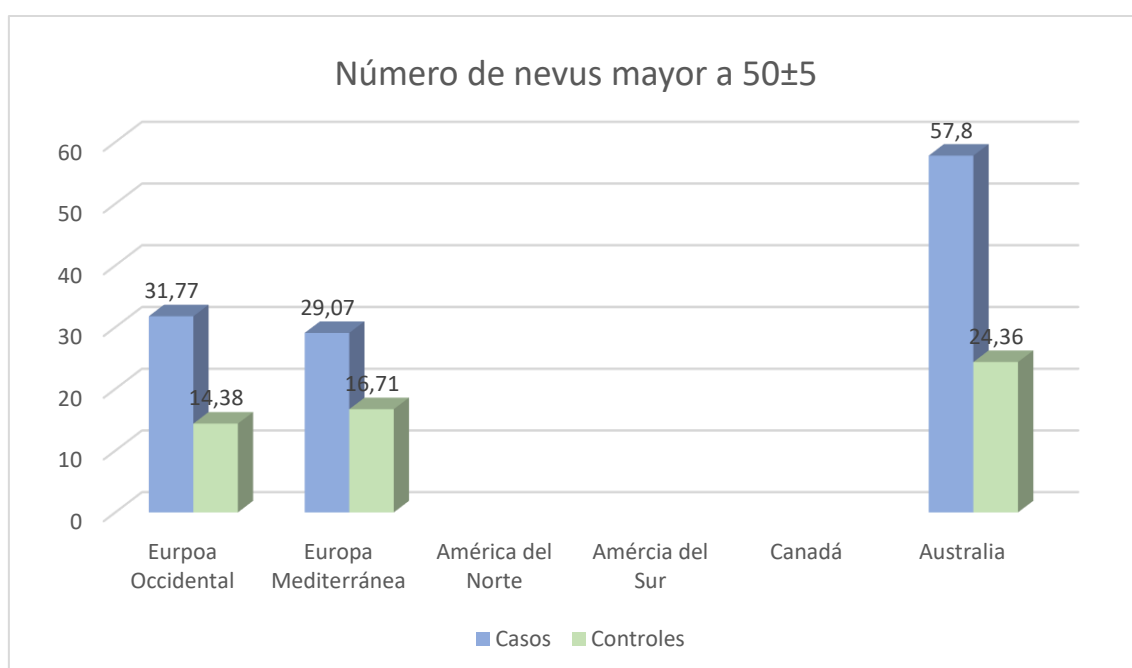


FIGURA 13: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON UN NÚMERO DE NEVUS SUPERIOR A 50 CON UNA DIFERENCIA DE MÁS MENOS 5.

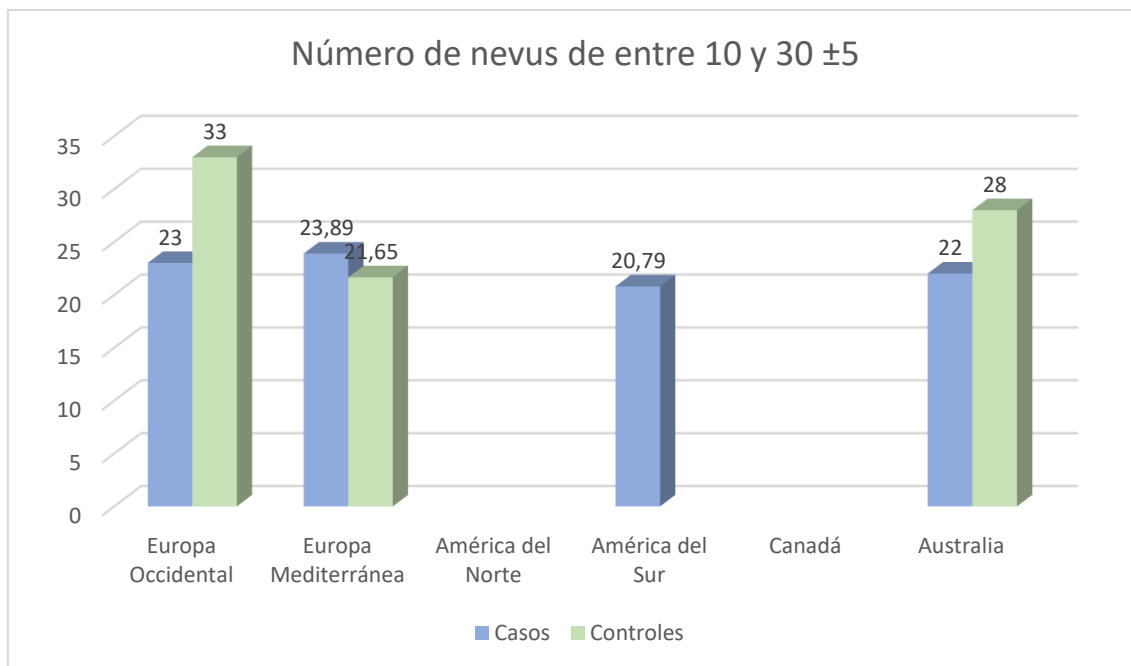


FIGURA 14: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON UN NÚMERO DE NEVUS ENTRE 10 Y 30 CON UNA DIFERENCIA DE MÁS MENOS 5.

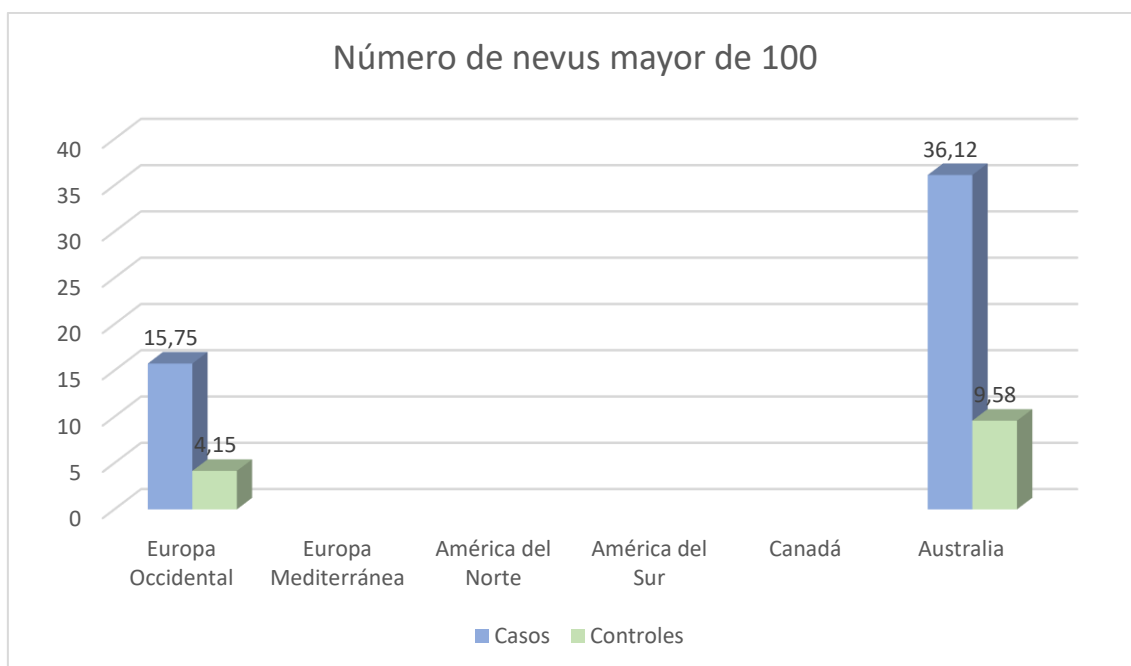


Figura 15: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON UN NÚMERO DE NEVUS SUPERIOR A 100.

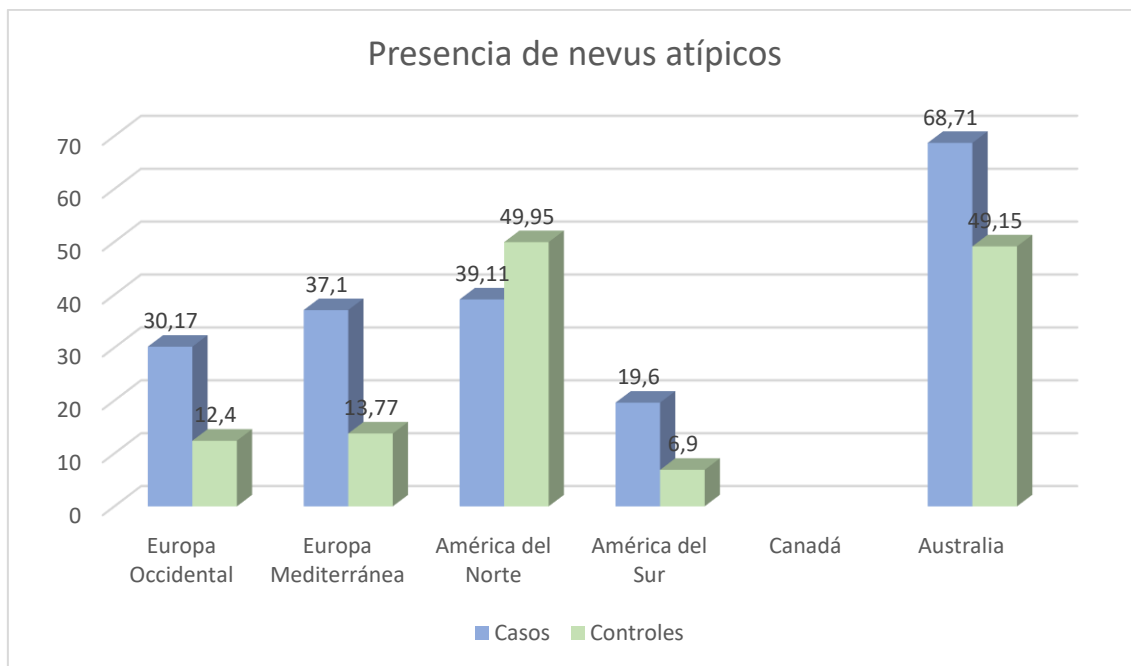


Figura 16: PROPORCIÓN DE CASOS Y CONTROLES CON LA PRESENCIA DE 1 O MÁS NEVUS ATÍPICOS.

Uniando cada uno de los datos por continentes y para algunos de los factores de riesgo, realizamos una subestimación del total de cada una de esas poblaciones para contabilizar un número aproximado de población general predispuesto al desarrollo de la enfermedad. El resultado del intervalo difiere tanto en sus extremos debido a esa no diferenciación geográfica.

El primer modelo realizado en este estudio (**Figura 17**), teniendo en cuenta el factor medioambiental más importante relacionado con el desarrollo de melanoma que son las quemaduras solares durante la juventud y niñez, para los casos de Europa occidental y Australia los datos calculados no son representativos puesto que exceden el 100%. Esto quiere decir que no somos capaces de calcular exactamente la población que presenta riesgo, por la posibilidad de intersección entre las variables. De igual forma, hay que tener en cuenta que para la realización de este modelo y posteriores, la recaptación de datos en algunos casos no se pudo realizar puesto que no fueron recogidos en el estudio original. En América del Norte, del Sur y en Canadá destacó la ausencia de información para un número de nevus mayor de 50. Además, en este último continente, tampoco se habló sobre los antecedentes familiares de melanoma ni las quemaduras solares. En Australia tampoco se contabilizó la historia de quemaduras por lo que tampoco se tuvo en cuenta para las estimaciones. El intervalo que se hallaría por tanto con riesgo estaría entre el 15,5% y el 95,2% de la población

para los diferentes continentes para los casos y de entre 9,3% y el 74,1% para los controles. Entre 4,8% y 27% se observaría en la población de no riesgo dentro de los casos y entre el 25,9% y el 62,6% dentro de los controles.

En el modelo 2 (

), no tenemos en cuenta las quemaduras, por tanto, es una representación de la población de riesgo que constitutivamente no posee este valor relacionado con la enfermedad. De igual forma que para el modelo número 1, en el caso de Australia no puede considerarse una proporción aceptable. La falta de datos explicada anteriormente también influye para este modelo. La horquilla de población de riesgo adaptada varía entre el 15,5% y el 61,4% para los casos y entre el 9,3% y el 51,9% para los controles. Para aquellos con ausencia de riesgo, la proporción se estimó entre el 35,9% y el 84,5% para los casos y entre el 48% y el 90,7% para los controles.

El último de estos modelos, el modelo 3 (**Figura 19**), valora también exclusivamente factores genéticos. Podemos observar cómo encontramos una mayor cantidad de datos al cambiar la variable de los nevus, encontrando una prevalencia de los factores en población de riesgo que se encontraba con una variación de entre 28,3-74,3% en los casos de estos estudios. En Australia, el 111,8% fue el obtenido en este intervalo, lo que como hemos explicado antes no sería considerable ni representativo. Los controles fueron repartidos igual de heterogéneamente con una diferencia de entre el 18,7% y el 76,5%. El cálculo de la población no perteneciente a la de riesgo se encontraba entre el 25,8% y el 71,7% en los cálculos realizados correspondientes con los casos sin tener en cuenta los datos pertenecientes a Australia no evaluados y entre el 23,5% y el 81,3% en la clasificación relativa a los controles.

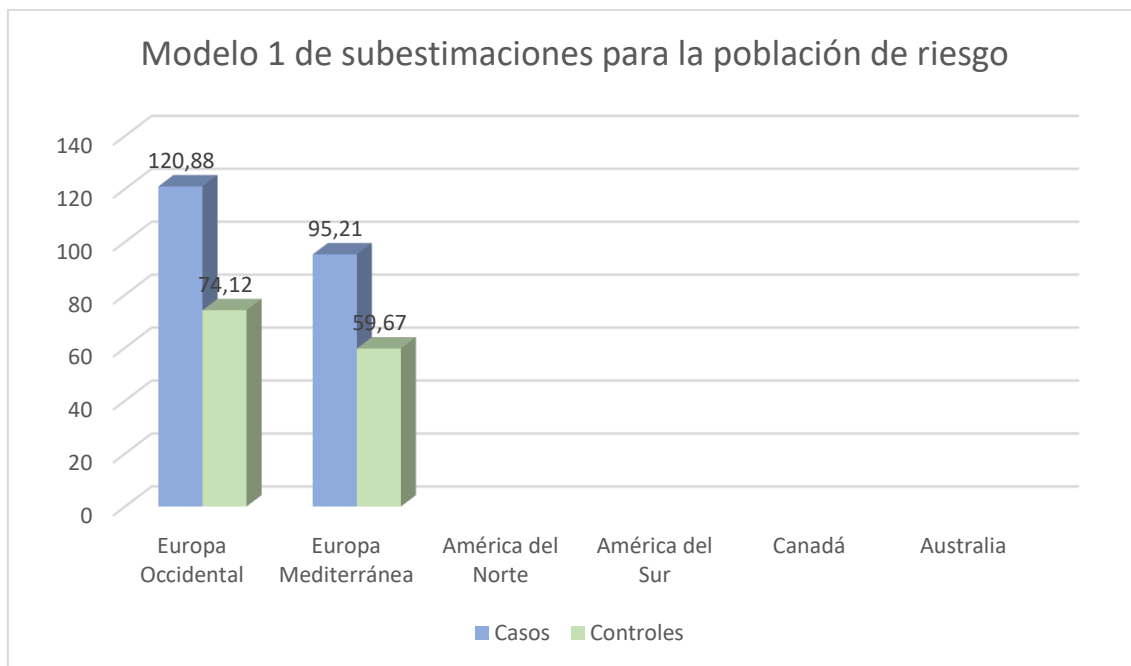


FIGURA 17: MODELO 1 DE PROPORCIÓN DE VARIABLES EN LOS DISTINTOS CONTINENTES.

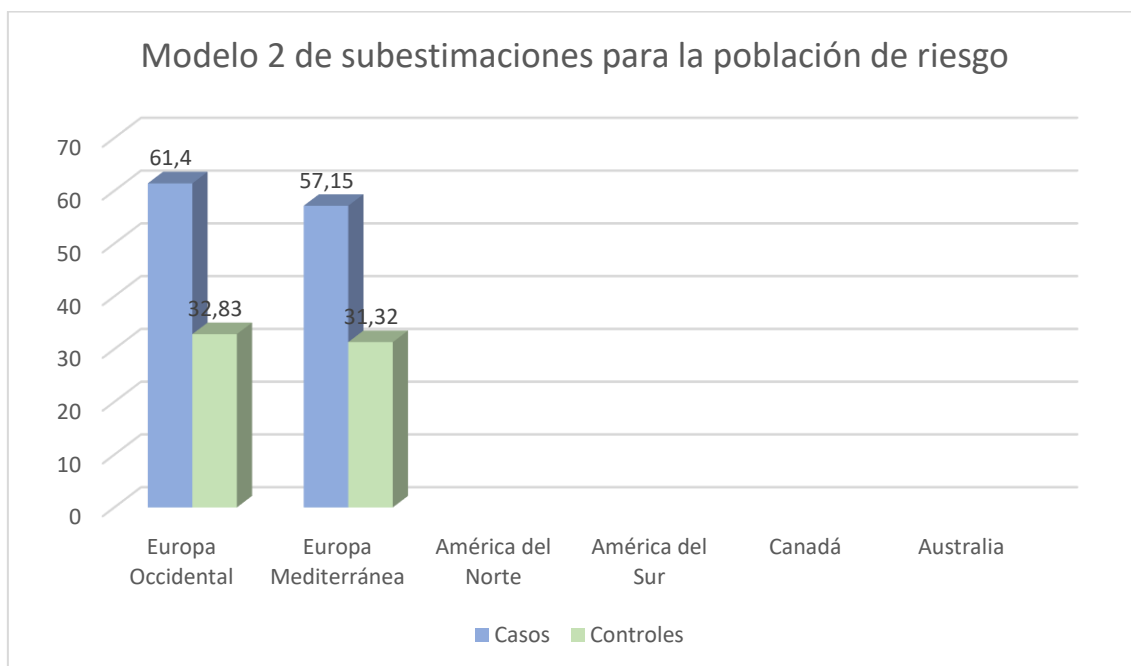


FIGURA 18: MODELO 2 DE PROPORCIÓN DE VARIABLES EN LOS DISTINTOS CONTINENTES.

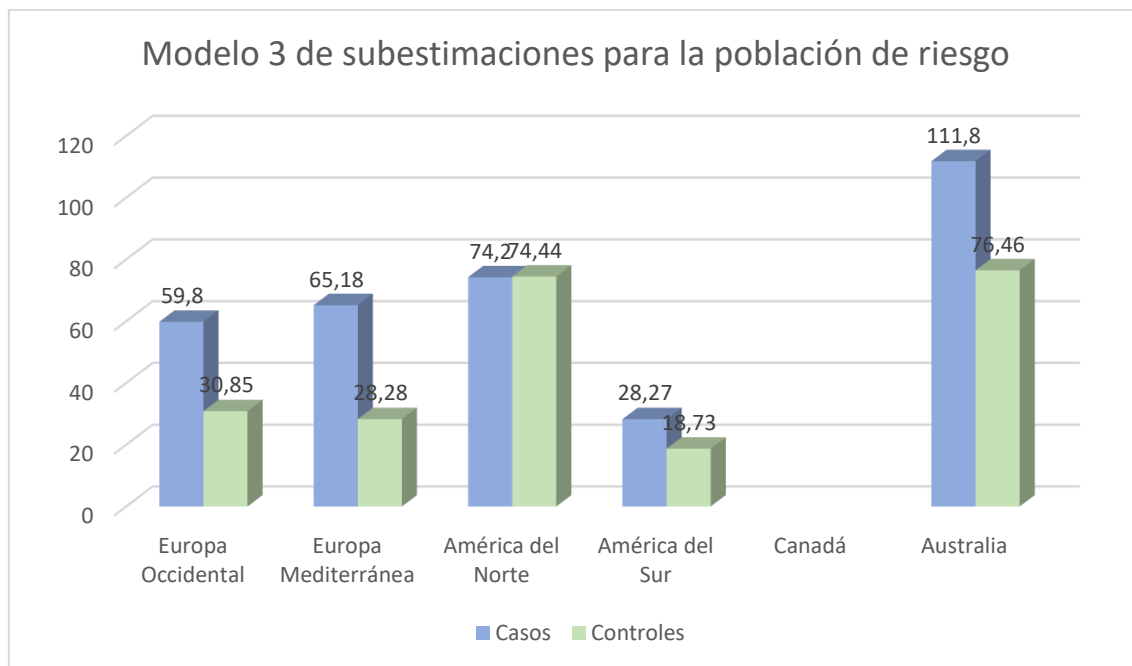


FIGURA 19: MODELO 3 DE PROPORCIÓN DE VARIABLES EN LOS DISTINTOS CONTINENTES.

7. DISCUSIÓN

En artículo presente hemos recabado los principales estudios que se han enfocado en los últimos 30 años en los factores de riesgo más importantes relacionados con el melanoma. Una revisión general de éstos nos hace continuar con el pensamiento de que la mayoría de los pacientes con melanoma continúan poseyendo los rasgos fenotípicos típicos para su desarrollo, como el color de cabello claro, el número de nevus y el color de piel. Se analizaron estudios de diferentes países del mundo, calculando las proporciones de su prevalencia para cada variable. Las razones de riesgo de los estudios incluidos se podrían comparar con nuestras observaciones ya que en los últimos años se ha comprobado que las poblaciones no han cambiado tanto y que las características en los enfermos de cáncer de piel siguen siendo constantes.

Hay ciertos estudios que informan sobre la posible correlación entre las quemaduras solares y el patrón intermitente de exposición solar, y la suposición de que esto puede ser mucho más importante en las personas de latitudes más altas. En el presente estudio se observa un pico de quemaduras solares en la infancia correspondiente con los países más occidentales de Europa, lo que casa con las observaciones de Gandini (9), quien llegó a la conclusión de que esto podía deberse a que estas poblaciones suelen someterse a exposiciones solares reducidas durante la mayor parte del año, que pueden verse redobladas durante el ocio o las vacaciones en lugares de mayor intensidad solar. El sol continúa siendo, por tanto, el principal factor de riesgo de tipo ambiental para el desarrollo de la enfermedad para casi todas las poblaciones.

Otros indicadores de daño actínico como los lentigos solares y las queratosis actínicas deben ser también considerados como lesiones producidas por una exposición al sol de forma crónica, lo que apoya el importante papel que protagoniza el sol en este tipo de cáncer de piel (9). Esto, además, se encuentra con más frecuencia en individuos de fototipos claros, que poseen menos melanina protectora contra el sol siendo más propensos a este tipo de daños en la piel. Esto apoya la creencia de que es por tanto los rasgos fenotípicos y la variabilidad genética de cada individuo, los determinantes ante la reacción a una exposición solar intensa y el fotoenvejecimiento.

En cuanto al recuento de nevus, casi por lo general tiene un importante papel a la hora de considerar la mayor capacidad de desarrollarse la enfermedad. Uno de los principales

inconvenientes fueron sus métodos de conteo: algunos admiten la autoexploración, otros se valen de un examinador que sólo revisa aquellos visibles y en otros el recuento fue revisado por uno o varios médicos capacitados quienes valoraron todo el cuerpo de los participantes. Pese a que la IARC (*“International Agency for Research on Cancer”*) (62) planteó en 1990 un posible protocolo para estandarizar el método, hemos comprobado que sigue sin haber un modelo único de clasificación y recuento de los nevus por lo que es probable que la variabilidad y las diferencias entre los resultados puede deberse a esto.

Los nevus atípicos, han sido considerados generalmente como un factor de riesgo de melanoma también, no solo por la presencia de alguno de estos si no sobre todo cuando había un número mayor de 4. Esto puede explicarse según ciertas hipótesis que defienden que los melanocitos de los nevus son especialmente propensos a sufrir una transformación maligna y que esta estará relacionada principalmente en aquellos sujetos cuyas características no sean de riesgo, tales como el tipo de piel, que se relacionó con rasgos de hipersensibilidad al sol y a la exposición solar crónica(63).

Varios autores además correlacionan el número de nevus con otros factores relacionados con la pigmentación, la exposición solar y los antecedentes de quemaduras solares con el objetivo de observar cuanto influye nuestra genética de la piel y su cuidado en el desarrollo de la enfermedad.

En cuanto al color de pelo, no puede ser considerado directamente como agente causal de melanoma, sino más bien como un factor de riesgo potenciador de la correlación de éste con el fototipo de piel. Su interacción con los rayos UV y una mayor susceptibilidad de melanoma fue recogida por Armstrong (64), quien además defendió que sería necesario la modificación de los patrones de comportamiento en la población con respecto a la exposición solar en función de las características de los sujetos, con el objetivo de disminuir esta predisposición. Sin embargo, como hemos podido comprobar en esta revisión, la fácil recogida de datos con respecto al color del cabello y su medición, permite establecer una mejor conexión con la enfermedad en comparación con el color de piel, ausente en muchos estudios y con una clasificación más heterogénea, lo que obstaculiza el análisis de su riesgo y la obtención de una estimación menos fiable, sobre todo por la facilidad de error en la clasificación.

La historia familiar de melanoma observada fue mucho menor en los controles que en los casos por norma general en este estudio. Esta diferencia entre grupos también se da con respecto a la historia personal de cáncer de tipo no melanoma, lo que nos hace sospechar que aquellos pacientes con antecedentes de cáncer poseen un incremento del riesgo para el desarrollo de la enfermedad, lo que sugiere la posibilidad de que la susceptibilidad genética y el posterior daño actínico debido a la exposición solar aumenten exponencialmente el riesgo. Estudios como el realizado por Ford y Gandini además, sugieren que la historia familiar de melanoma es completamente independiente del recuento de los nevus, lo que podría deberse también a un menor número de controles con antecedentes (18,65).

Además, nos gustaría remarcar que la posible relación de algunos indicadores de fotoenvejecimiento y el melanoma pueden deberse a una estrecha asistencia médica en aquellos pacientes con antecedentes de otros cánceres u otras enfermedades, así como de la vigilancia de los efectos secundarios de los tratamientos que requieren (66,67).

En cuanto a los modelos de subestimaciones de riesgo y no riesgo, los resultados tan dispares obtenidos se deben a una comparación entre poblaciones con rasgos fenotípicos propios altamente heterogéneos. De esta forma, por ejemplo, la proporción de pacientes estimada con alguno de los factores de riesgo no pueden ser comparable entre Australia, donde los rasgos epigenéticos propician una alta incidencia de la enfermedad, y Europa mediterránea, donde son más prevalentes las características generalmente consideradas como irrelevantes para el riesgo de melanoma.

Es necesario señalar también la importancia que tiene la existencia de factores sociales, ambientales, culturales y económicos. Se ha observado que el nivel socioeconómico(10), relacionado con el estilo de vida, el lugar de residencia(68), la dieta(69) y el nivel educacional, son aspectos importantes a la hora de adoptar conductas deficientes de protección solar. Es por tanto necesario el desarrollo de medidas preventivas optimizadas y focalizadas a cada estrato de la población de manera que se adapten a sus características particulares para que se fomente un estilo de vida más saludable y una mayor concienciación de los efectos nocivos que puedan acarrear sus comportamientos de riesgo para una mejora en cuanto a la protección frente a la enfermedad.

1.1 Limitaciones

En cuanto a las limitaciones que nos hemos encontrado en los estudios, la falta de un patrón fijo de agrupación de los factores de riesgo, así como la ausencia de consenso en los límites de los recuentos tanto de nevus como de otros indicadores de daño actínico, ha sido el principal obstáculo a la hora de la inclusión y la interpretación de los datos.

El hecho de que algunos de los pacientes no se encontrasen clasificados según valores cuantitativos, hace que no podamos descartar que esté o no relacionado con la capacidad de desarrollar la enfermedad, sesgándonos la información escogida.

Otra limitación del diseño es que la conclusión de nuestro estudio reflejará las proporciones de la población con y sin riesgo aproximadas. Puesto que no se pudo acceder a los datos originales de los pacientes incluidos en cada uno de los artículos, es una aproximación inexacta. Teniendo en cuenta que cada una de las variables puede encontrarse en intersección con otra sin pertenecer a compartimentos aislados o estancos, los resultados probablemente se alejen de los datos reales infraestimando el porcentaje de individuos sin factores de riesgo, tanto entre la población de pacientes con melanoma como en la población general.

Cabe destacar que la falta de una información homogénea, completa y sistemática de todas las variables que queríamos estudiar en cada uno de los diferentes artículos revisados, ha hecho que muchas de ellas se encontraran ausentes en el registro y por tanto no fueran valorables, por lo que los resultados pueden no ser 100% representativos.

Por otra parte, la incapacidad para un acceso universal y libre a algunas de las investigaciones ha hecho que también nos encontremos con la incapacidad para ampliar nuestra revisión con datos más actualizados.

Es importante también subrayar, para terminar, que las diferencias fenotípicas entre los diferentes países, incluso dentro de un mismo continente, nos ha supuesto un reto en cuanto a la asociación de los datos, lo que puede suponer un obstáculo a la hora de extrapolar los datos obtenidos.

8. CONCLUSIONES

Se ha observado que la prevalencia de los diferentes factores de riesgo varía en relación con las diferentes áreas geográficas, expresando las características étnicas de las poblaciones y su patrón de exposición solar. Ha sido descrita por tanto una mayor distribución de los factores de riesgo tradicionales tales como color de pelo claro, fototipos I y II, número de nevus mayor de 50, historia familiar y quemaduras solares graves en aquellos ciudadanos cuyos territorios se encontraban clásicamente relacionados con el melanoma, tales como Australia o Europa Occidental, pudiendo verse influida por la latitud del continente.

La proporción de pacientes fenotípicamente sin riesgo varía entre el 4,8-27% de los casos y entre el 25,9-62,6% de los controles, si se tienen en cuenta los antecedentes personales de quemaduras graves durante la infancia (modelo 1). Sin tener en cuenta ningún factor medioambiental desencadenante de melanoma, el porcentaje de la población carente de riesgo varía entre el 35,9-84,5% en los casos y entre el 48-90,7% en los controles (modelo 2). En el último modelo (modelo 3) en el que se tomó otras variables de variabilidad genética e indiferenciación melanocítica, la prevalencia de la población que no presentaba estas variables de riesgo fue en los casos de entre el 25,8-71,7% en los casos y de entre el 23,5-81,6% en los controles.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma [Internet]. Vol. 120, Journal of Surgical Oncology. John Wiley and Sons Inc.; 2019 [cited 2021 Mar 9]. p. 873–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.25604>
2. Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
3. Sun and skin. Role of phototype and skin colour - PubMed [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10599384/>
4. Factores de riesgo y detección temprana del melanoma maligno en pacientes con nevus melanocíticos - Dialnet [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3767635>
5. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2015 Jun 5 [cited 2021 Mar 19];64(21):591–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042651>
6. Sample A, He Y-Y. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. Photodermatol Photoimmunol Photomed [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Apr 8];34(1):13–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/phpp.12329>
7. Mark Elwood J, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. Int J Cancer [Internet]. 1997 [cited 2021 Apr 12];73(2):198–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9335442/>
8. Cress RD, Holly EA, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. V. Characteristics of those who tan and those who burn when exposed to summer sun. Epidemiology [Internet]. 1995 [cited 2021 Mar 9];6(5):538–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8562632/>
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer [Internet]. 2005 Jan [cited 2021 Mar 24];41(1):45–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617990/>
10. Li HOY, Bailey AJM, Grose E, McDonald JT, Quimby A, Johnson-Obaseki S, et al. Socioeconomic Status and Melanoma in Canada: A Systematic Review [Internet]. Vol. 25, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. SAGE Publications Inc.; 2021 [cited 2021 Apr 5]. p. 87–94. Available from:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475420960426>

11. Tong LX, Young LC. Nutrition: The future of melanoma prevention? [Internet]. Vol. 71, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2014 [cited 2021 Apr 4]. p. 151–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214010482>
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 [cited 2021 Mar 24];41(1):28–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617989/>
13. Pho L, Grossman D, Leachman SA. Melanoma genetics: A review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma [Internet]. Vol. 18, *Current Opinion in Oncology*. Curr Opin Oncol; 2006 [cited 2021 Mar 9]. p. 173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16462187/>
14. Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M, Leachman S, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes Increased melanoma risk [Internet]. Vol. 74, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2016 [cited 2021 Mar 23]. p. 423–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215023634>
15. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: A GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2021 Mar 23];44(2):99–106. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/44/2/99>
16. Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition [Internet]. Vol. 22, *Oncogene*. Nature Publishing Group; 2003 [cited 2021 Mar 23]. p. 3053–62. Available from: www.nature.com/onc
17. Olsen CM, Thompson JF, Pandeya N, Whiteman DC. Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Mar 24];156(5):553–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2763192>
18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 Sep [cited 2021 Mar 9];41(14):2040–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16125929/>
19. Stanganelli I, Naldi L, Cazzaniga S, Gandini S, Magi S, Quaglino P, et al. Sunburn-related variables, secular trends of improved sun protection and short-term impact on sun attitude behavior in Italian primary schoolchildren. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Mar 9];99(1):e18078. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000018078>

20. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma [Internet]. Vol. 100, Surgical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020 [cited 2021 Mar 19]. p. 1–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610919301239>
21. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1996 Jan 3 [cited 2021 Mar 9];88(1):17–23. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/88.1.17>
22. Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Clark WH, Synnestvedt M, Norman S, et al. Dysplastic Nevi as Risk Markers of Sporadic (Nonfamilial) Melanoma: A Case-Control Study. Arch Dermatol [Internet]. 1991 Jul 1 [cited 2021 Mar 18];127(7):995–9. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1991.01680060069006>
23. Weiss J, Bertz J, Jung EG. Malignant melanoma in Southern Germany: Different predictive value of risk factors for melanoma subtypes. Dermatologica [Internet]. 1991 [cited 2021 Mar 18];183(2):109–13. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/247648>
24. Marrett LD, King WD, Walter SD, From L. Use of host factors to identify people at high risk for cutaneous malignant melanoma. CMAJ [Internet]. 1992 [cited 2021 Mar 18];147(4):445–53. Available from: [/pmc/articles/PMC1336243/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC1336243/?report=abstract)
25. Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: Multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. J Invest Dermatol [Internet]. 1994 May [cited 2021 Mar 2];102(5):695–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X94903999>
26. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? Melanoma Res [Internet]. 1995 Feb [cited 2021 Feb 26];5(1):59–65. Available from: <http://journals.lww.com/00008390-199502000-00007>
27. White E, Kirkpatrick CS, Lee JAH. Case-control study of Malignant melanoma in Washington state: I. Constitutional factors and sun exposure. Am J Epidemiol [Internet]. 1994 May 1 [cited 2021 Feb 26];139(9):857–68. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a117092>
28. Bataille V, Newton Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: A case-control study. Br J Cancer [Internet]. 1996 Jun [cited 2021 Mar 18];73(12):1605–11. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc1996302>

29. Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, Newton-Bishop JA, Cuzick J, Hersey P, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: A case-control study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer* [Internet]. 1996 Aug 7 [cited 2021 Feb 26];67(4):485–91. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960807\)67:4%3C485::AID-IJC4%3E3.0.CO;2-O](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0215(19960807)67:4%3C485::AID-IJC4%3E3.0.CO;2-O)
30. Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: A case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* [Internet]. 1996 Mar [cited 2021 Feb 18];7(2):275–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00051303>
31. Whiteman DC, Valery P, McWhirter W, Green AC. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int J Cancer*. 1997;70(1):26–31.
32. Moore DH, Patterson HW, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D, et al. Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Ind Med* [Internet]. 1997 Oct [cited 2021 Feb 18];32(4):377–91. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199710\)32:4%3C377::AID-AJIM9%3E3.0.CO;2-R](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0274(199710)32:4%3C377::AID-AJIM9%3E3.0.CO;2-R)
33. Wolf P, Quehenberger F, Müllegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: An Austrian case-control study. *Melanoma Res* [Internet]. 1998 Aug [cited 2021 Feb 18];8(4):370–8. Available from: <http://journals.lww.com/00008390-199808000-00012>
34. Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Auñón P, Espinosa Arranz E, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res* [Internet]. 1999 Apr [cited 2021 Mar 2];9(2):199–205. Available from: <http://journals.lww.com/00008390-199904000-00013>
35. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: Results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2021 Feb 17];40(4):549–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962299704366>
36. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2021 Mar 2];87(1):145–50. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0215\(20000701\)87:1%3C145::AID-IJC22%3E3.0.CO;2-3](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0215(20000701)87:1%3C145::AID-IJC22%3E3.0.CO;2-3)

37. Landi MT, Baccarelli A, Calista D, Pesatori A, Fears T, Tucker MA, et al. Combined risk factors for melanoma in a Mediterranean population. *Br J Cancer* [Internet]. 2001 Nov 2 [cited 2021 Feb 1];85(9):1304–10. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1054/bjoc.2001.2029>
38. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: A case-control study in Argentina. *Int J Dermatol* [Internet]. 2001 Feb [cited 2021 Feb 3];40(2):108–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-4362.2001.01132.x>
39. Shors AR, Solomon C, McTiernan A, White E. Melanoma risk in relation to height, weight, and exercise (United States). *Cancer Causes Control* [Internet]. 2001 [cited 2021 Feb 1];12(7):599–606. Available from: <http://link.springer.com/10.1023/A:1011211615524>
40. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, et al. Melanoma in adolescents: A case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2021 Feb 1];98(1):92–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.10117>
41. Huarte E, Sarobe P, Lasarte JJ, Brem G, Weiss EH, Prieto J, et al. Sun exposure and interaction with family history in risk of Melanoma, Queensland, Australia. *Int J Cancer* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2021 Mar 2];97(1):90–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.1563>
42. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CSM, Sperhake CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: Some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. In: *International Journal of Dermatology* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 1]. p. 557–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-4362.2002.01412.x>
43. Dwyer T, Blizzard L, Ashbolt R, Plumb J, Berwick M, Stankovich JM. Cutaneous melanin density of caucasians measured by spectrophotometry and risk of malignant melanoma, basal cell carcinoma, and squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2021 Mar 18];155(7):614–21. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/155.7.614>
44. Fagnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Feb 1];14(2):151–7. Available from: <http://journals.lww.com/00008390-200404000-00013>
45. Solomon CC, White E, Kristal AR, Vaughan T. Melanoma and lifetime UV radiation. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Mar 2];15(9):893–902. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-004-1142-9>
46. Lasithiotakis K, Krüger-Krasagakis S, Ioannidou D, Padiaditis I, Tosca A. Epidemiological differences for

- cutaneous melanoma in a relatively dark-skinned caucasian population with chronic sun exposure. *Eur J Cancer* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Mar 18];40(16):2502–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804904006185>
47. Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes Control* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Feb 1];16(8):893–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-005-2300-4>
 48. Bataille V, Boniol M, De Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasieni P, et al. A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 Sep [cited 2021 Feb 1];41(14):2141–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804905005447>
 49. Nijsten T, Leys C, Verbruggen K, Verlinden V, Drieghe J, Stas M, et al. Case-control study to identify melanoma risk factors in the Belgian population: The significance of clinical examination. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Mar 9];19(3):332–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2005.01196.x>
 50. Le Marchand L, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ, et al. Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2021 Mar 18];164(3):232–45. Available from: <http://academic.oup.com/aje/article/164/3/232/69907/Sun-Exposure-Diet-and-Melanoma-in-Hawaii>
 51. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Alotto M, Antonelli G, et al. The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Mar 18];43(6):1066–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804907000172>
 52. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, Gogas H, Papadopoulos O, Polydorou D, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: Results of a case/control study. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2008 Sep 29 [cited 2021 Feb 1];19(7):671–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-008-9130-0>
 53. Cust AE, Schmid H, Maskiell JA, Jetann J, Ferguson M, Holland EA, et al. Population-based, case-control-family design to investigate genetic and environmental influences on melanoma risk. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2021 Mar 9];170(12):1541–54. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwp307>
 54. Lazovich DA, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk

- of melanoma: A case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Mar 16];19(6):1557–68. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-09-1249>
55. Luiz OC, Gianini RJ, Gonçalves FT, Francisco G, Festa-Neto C, Sanches JA, et al. Ethnicity and cutaneous melanoma in the city of Sao Paulo, Brazil: A case-control study. Khudyakov YE, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2021 Mar 18];7(4):e36348. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0036348>
 56. Ballester I, Oliver V, Bañuls J, Moragón M, Valcuende F, Botella-Estrada R, et al. Estudio multicéntrico de casos y controles sobre factores de riesgo de desarrollar un melanoma cutáneo en la Comunidad Valenciana. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Nov 1;103(9):790–7.
 57. VRANOVA J, ARENBERGEROVA M, ARENBERGER P, STANEK J, VRANA A, ZIVCAK J, et al. Incidence of cutaneous malignant melanoma in the Czech Republic: The risks of sun exposure for adolescents. *Neoplasma* [Internet]. 2012 [cited 2021 Mar 9];59(03):316–25. Available from: http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=2638&category_id=87&option=com_virtuemart
 58. Fagnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Mar 17];14(2):151–7. Available from: <http://journals.lww.com/00008390-200404000-00013>
 59. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, Gogas H, Papadopoulos O, Polydorou D, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: Results of a case/control study. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2008 Sep [cited 2021 Jan 27];19(7):671–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307049/>
 60. Naldi L, Imberti GL, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C, Cainelli T, et al. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: Results of a collaborative case-control study. *Cancer* [Internet]. 2000 Jun 15 [cited 2021 Feb 1];88(12):2703–10. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(20000615\)88:12%3C2703::AID-CNCR8%3E3.0.CO;2-Q](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(20000615)88:12%3C2703::AID-CNCR8%3E3.0.CO;2-Q)
 61. Naldi L, Imberti GL, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C, Cainelli T, et al. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: Results of a collaborative case-control study. *Cancer* [Internet]. 2000 Jun 15 [cited 2021 Feb 1];88(12):2703–10. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10870052/>

62. English: Epidemiological studies of melanocytic naevi:... - Google Académico [Internet]. [cited 2021 May 10]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=+Epidemiological+studies+of+melanocytic+naevi+protocol+for+identifying+and+recording+naevi.+IARC+internal+report+n°+90/002&author=English+DR&author=Mac+Lennan+R&publication_year=1990
63. Whiteman DC, Parsons PG, Le A, Green C. p53 EXPRESSION AND RISK FACTORS FOR CUTANEOUS MELANOMA: A CASE-CONTROL STUDY. Vol. 77, J. Cancer. Wiley-Liss, Inc; 1998.
64. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. American Journal of Epidemiology 1977; 105: 420–427. Vol. 48, Cancer Epidemiology. Elsevier Ltd; 2017. p. 147–56.
65. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. Int J Cancer. 1995;62(4):377–81.
66. Chabbert C, Adamski H, Guillet G, Sassolas B, Misery L, Perrinaud A, et al. Cutaneous melanoma in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors: a retrospective series of 15 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28:1540–1544. - Buscar con.
67. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Apr 7];143(2):390-399.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.004>
68. Jewett PI, Lazovich DA, Wehelie H, Boull C, Vogel RI. Sun exposure and protection behaviors in urban and rural long-term melanoma survivors. Arch Dermatol Res [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 5];312(6):413–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-019-02023-7>
69. Yang K, Fung TT, Nan H. An epidemiological review of diet and cutaneous malignant melanoma [Internet]. Vol. 27, Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. American Association for Cancer Research Inc.; 2018 [cited 2021 Apr 4]. p. 1115–22. Available from: www.aacrjournals.org



“Revisión bibliográfica sobre los factores de riesgo de melanoma en los últimos 30 años en población con y sin riesgo”

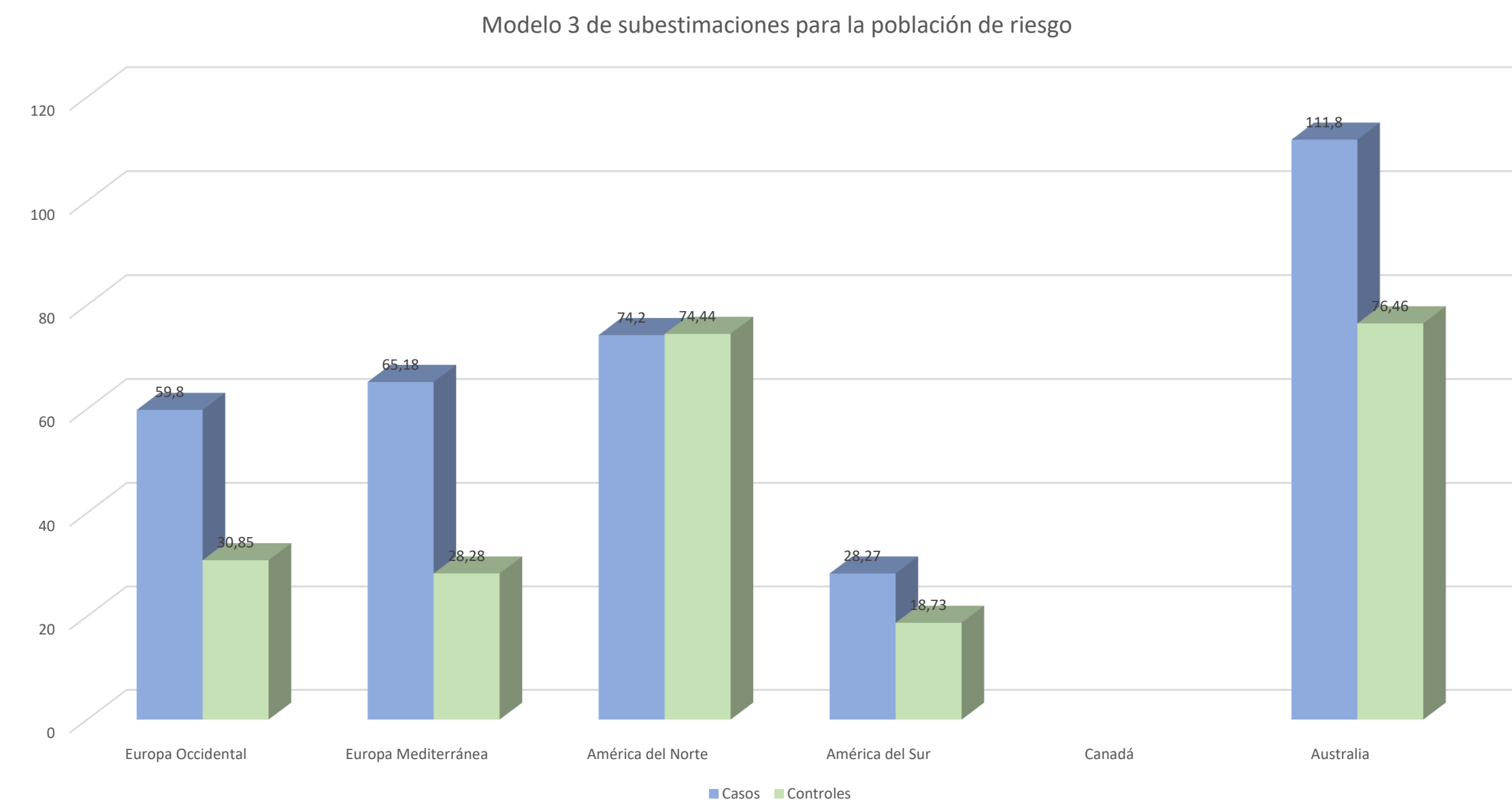
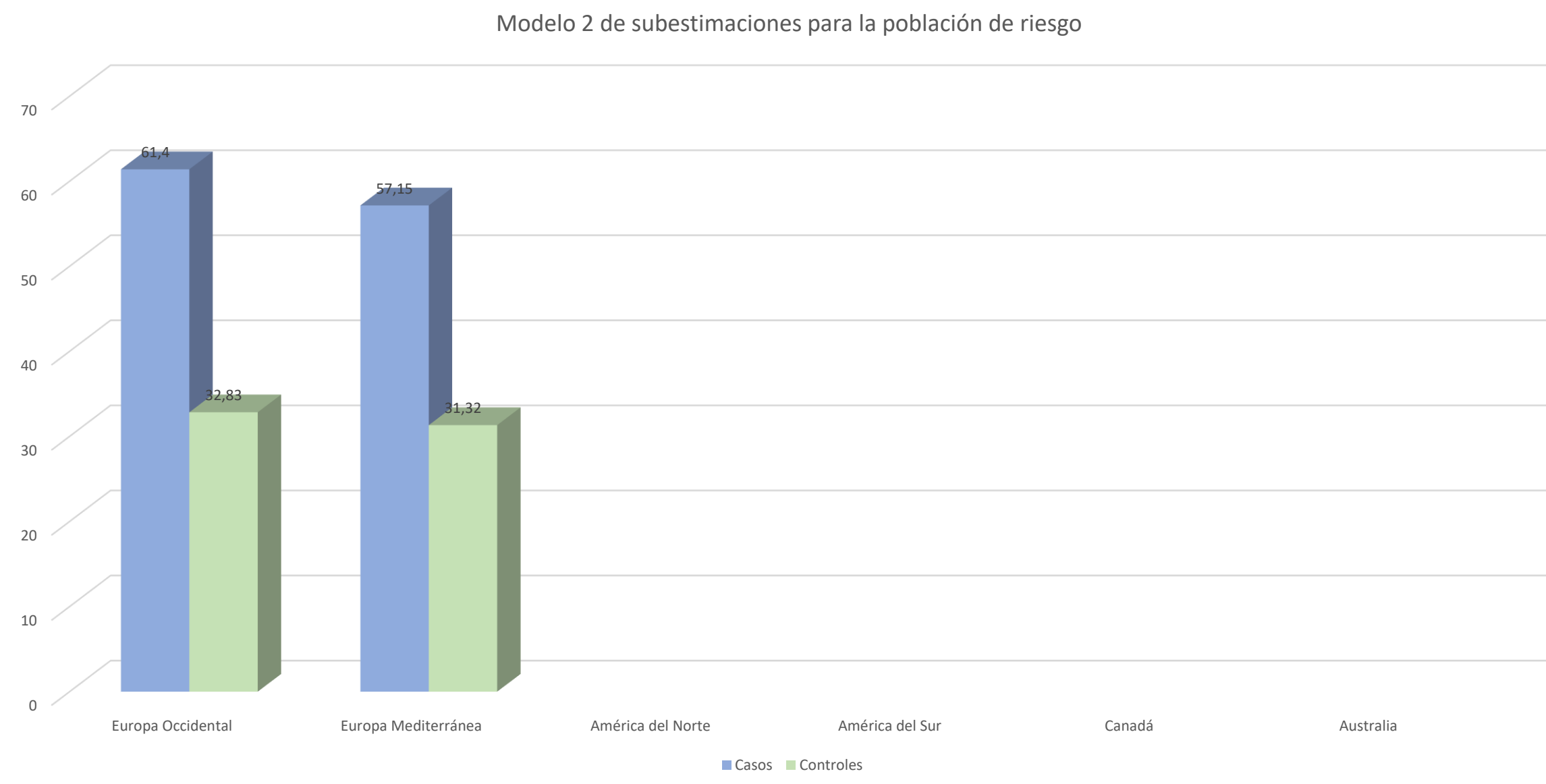
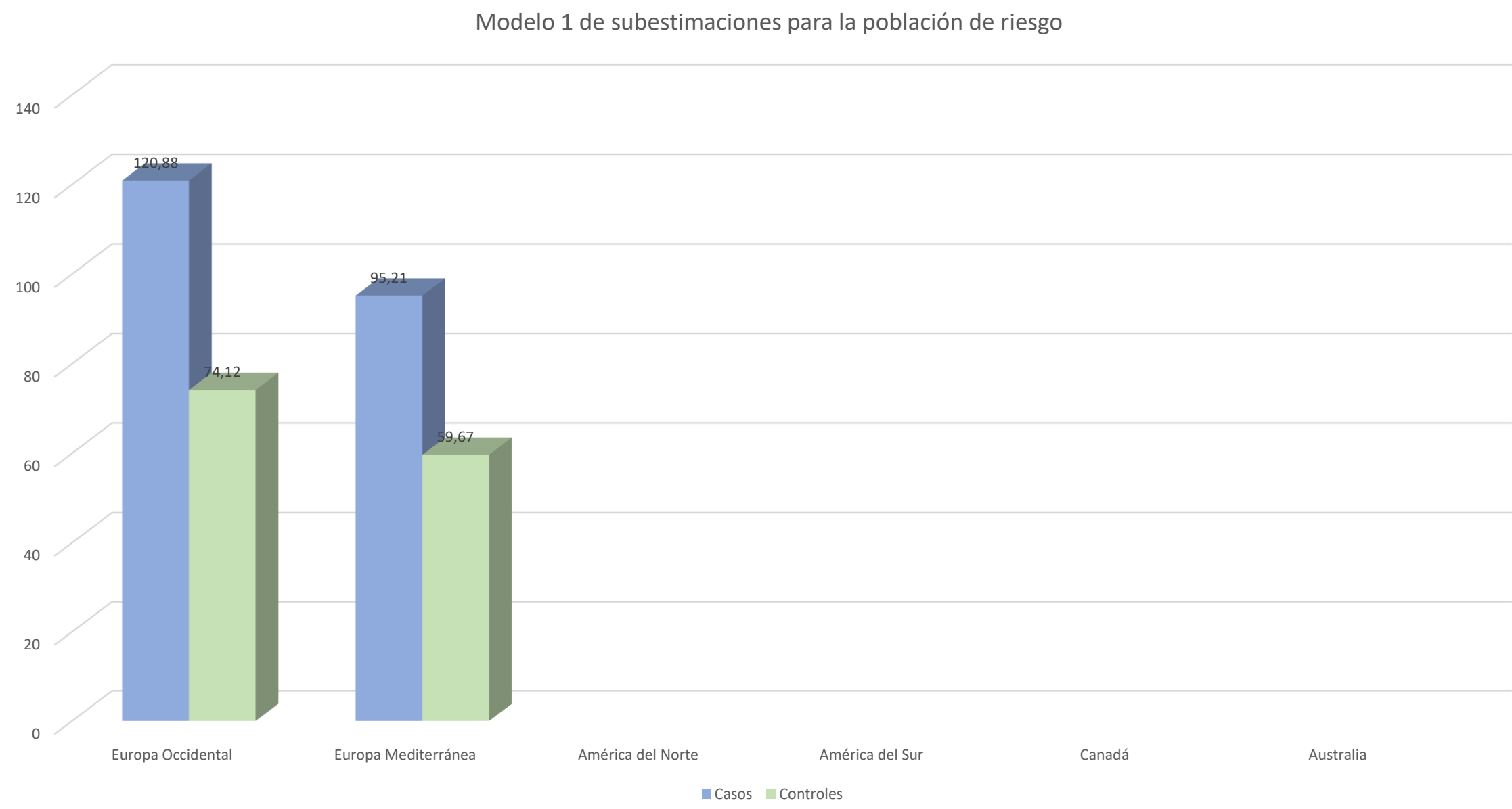
Autores: Ángela de la Cruz Campos; Eduardo Nagore Enguïdanos

Introducción: El melanoma es uno de los tumores más incidentes y mortales del mundo. Su agresividad y su gran capacidad metastásica hace necesaria la creación de planes de prevención y diagnóstico precoz de manera que se reduzca su mortalidad. Para ello, es necesario conocer a fondo los factores precipitantes de melanoma y generar concienciación sobre ellos tanto a la población de riesgo como a la población general, a la que se ha generado una falsa sensación de seguridad por no presentarse entre los grupos hacia los que normalmente van dirigidas dichas campañas.

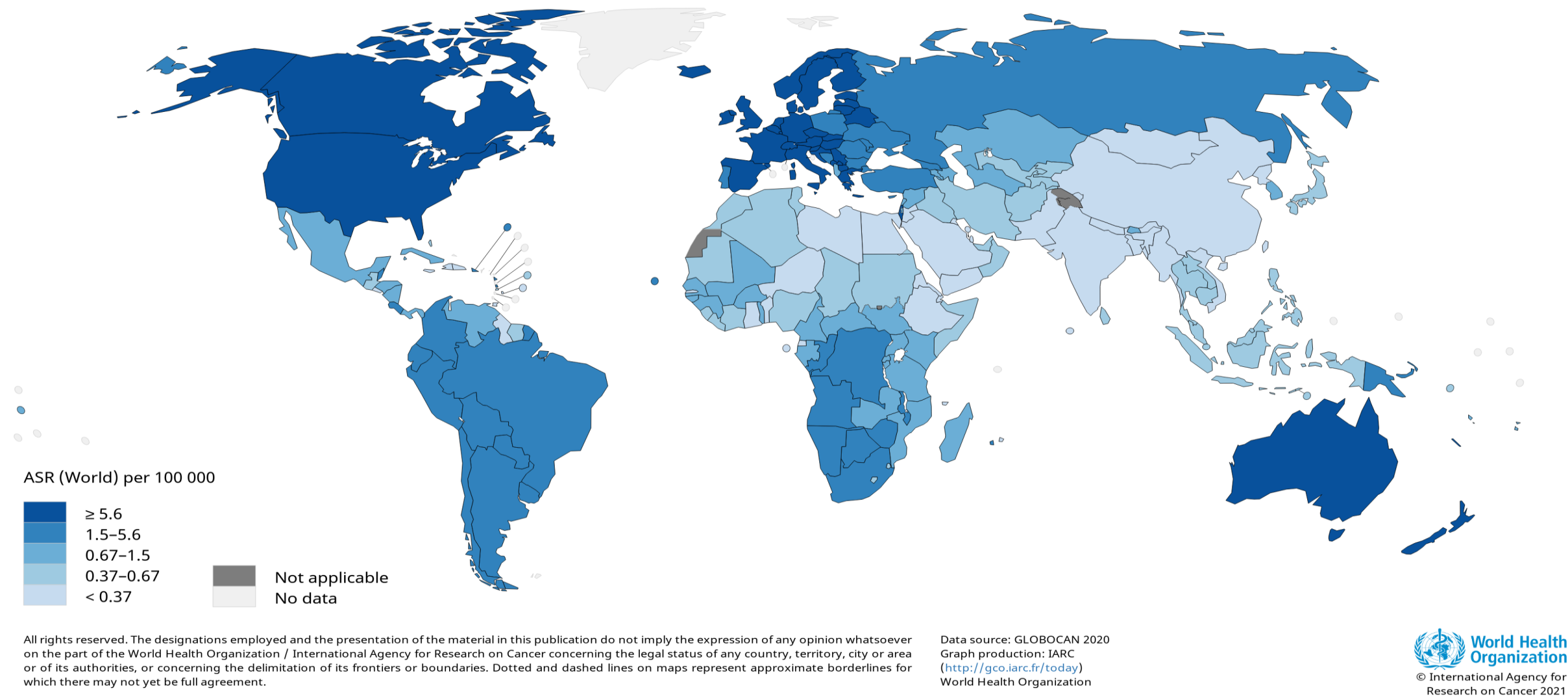
Hipótesis: Existe una proporción de pacientes con melanoma que lo han desarrollado sin tener características de riesgo y conocer su magnitud permitirá establecer estrategias más adecuadas de prevención.

Objetivo principal: Estimar la prevalencia de cada uno de los principales factores de riesgo de melanoma en pacientes y en población general en distintas áreas geográficas y estimar la proporción de pacientes que desarrollan un melanoma y que no tienen los principales factores de riesgo.

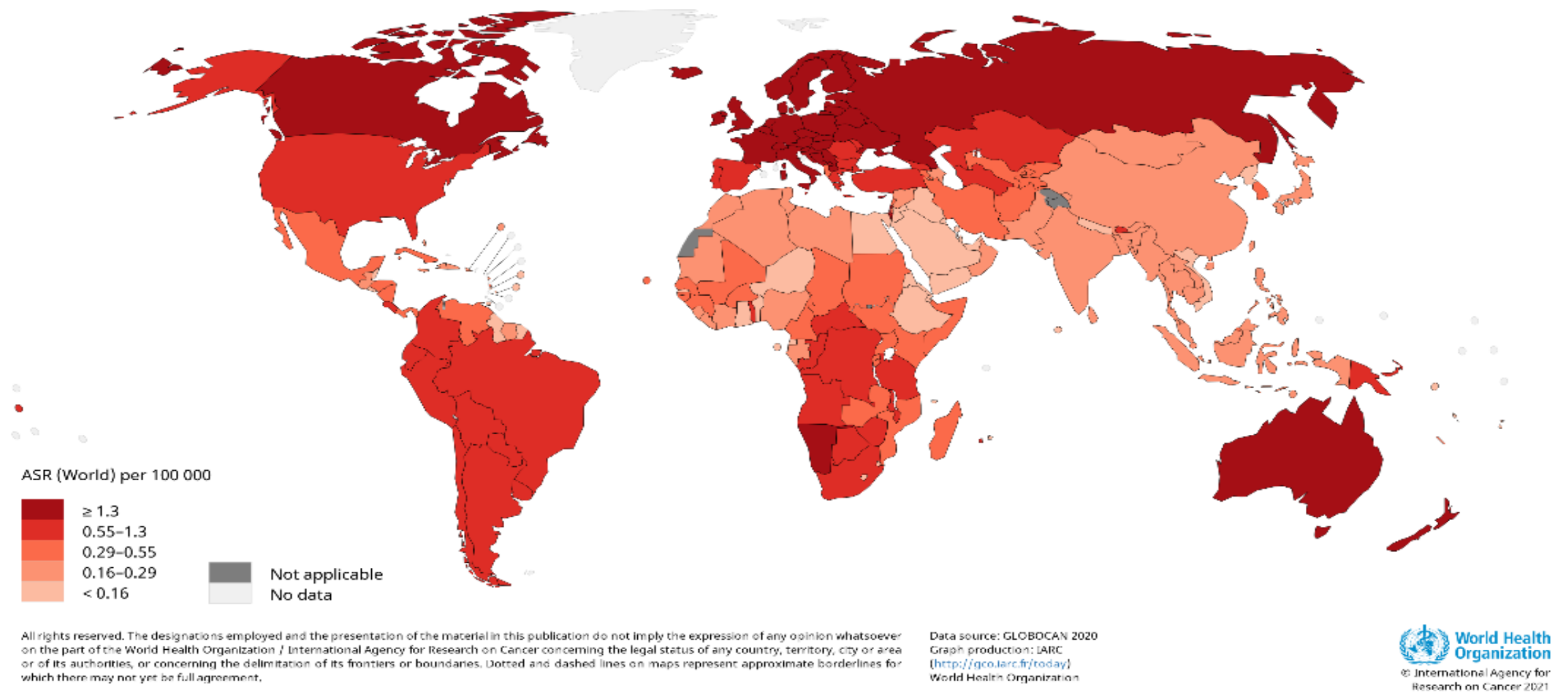
Material y Métodos: Revisión sistemática de artículos científicos desde 1991 hasta la actualidad. Se incluyeron 37 estudios en los que se evaluaron las siguientes variables: antecedentes de daño actínico, otras lesiones de cáncer de piel, antecedentes familiares de melanoma, fototipo I-II, color de pelo rubio/pelirrojo y número de nevus. Para la estimación global de las poblaciones, se realizaron dos modelos que nos proporcionaron los datos aproximados sobre la prevalencia de estos factores.



Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, melanoma of skin, both sexes, all ages



Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, melanoma of skin, both sexes, all ages



Resultados: La mayoría de los estudios de casos y controles incluyen a pacientes en un rango de edad de entre 48 y 55 años. Las quemaduras solares graves sobre todo durante la infancia fueron el factor ambiental más fuertemente relacionados con el melanoma. La historia familiar de melanoma, junto con el número de nevus por encima de 50 y el color de pelo son los 3 factores no modificables más importantes para el desarrollo de la enfermedad. Las subestimaciones realizadas, nos aportaron la información del conjunto europeo con una población de riesgo de entre 15-95% en los casos del modelo 1 y entre 9-74% en los controles y de entre 15-61% en casos y 9-52% en controles en el modelo 2. En el modelo número 3, se consiguió una información un poco más ampliada, a excepción de la proveniente de Canadá, donde la población de riesgo osciló entre 28-74% en casos y entre el 19-76% en los controles.

Discusión: En la presente revisión al igual que en otras realizadas previamente, una exposición solar intermitente con quemaduras graves sigue siendo el principal factor que junto con las características epigenéticas suponen un aumento del riesgo de enfermedad. Otros indicadores de daño actínico como los lentigos y las queratosis actínicas, apoyan el importante papel del sol con el cáncer de piel. En cuanto al recuento de nevus, se encontró variabilidad en los resultados dependiente de una falta de homogenización de los recuentos, pero se concretó que la presencia de un número superior a 50 y de nevus atípicos era mucho más común en los casos que en los controles. El color de pelo, pese a que no se puede relacionar directamente con el melanoma, sí está asociado como potenciador del fototipo de piel cutánea. Los modelos de subestimaciones obtuvieron unos intervalos muy dispares en sus extremos observados en los 3 tipos, por la posible actuación de los factores fenotípicos y la situación de los diferentes territorios. El resto de factores modificables son aspectos importantes que también hay que tener en cuenta para la elaboración de campañas de prevención primaria.

Conclusión: Se ha observado que la prevalencia de los diferentes factores de riesgo varía en relación con las diferentes áreas geográficas, expresando las características étnicas de las poblaciones y su patrón de exposición sola. En el cálculo global de las proporciones de ambas poblaciones observamos que en el modelo 1, entre el 15,51% y el 95,21% de la población tiene riesgo en los casos y entre el 9,29% y el 74,12% en los controles. La población sin riesgo por tanto representaría entre 4,79% y el 27% de los casos y entre el 25,88% y el 62,62% en controles. En el modelo 2, la horquilla es de 15,51% y el 61,% en casos y 9,29% y el 51,91% para los controles en aquella población con rasgos fenotípicos característicos. La población sin riesgo varía entre el 35,9% y el 84,49% en casos y entre 48,09% y el 90,71% en controles. En el último de los modelos, la población que no pertenecía a aquellos con rasgos de riesgo supuso un intervalo que se encontraba entre el 25,8-71,7% de los casos y entre el 23,5% y el 81,3% de los controles.